UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 163

CONSIDÉRATIONS

SUR LES

" DYSPEPSIES " PANCRÉATIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Juillet 1934

PAR

Charles-Rémy-François-Marie LAURENT

Né le 25 octobre 1910 à Lannion (Côtes-du-Nord)

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur..... *Président.*

CREYX, professeur..... *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé..... *Juges*

FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1933-1934

N° 163

CONSIDÉRATIONS

SUR LES

" DYSPEPSIES " PANCRÉATIQUES

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 30 Juillet 1934

PAR

Charles-Rémy-François-Marie LAURENT

Né le 25 octobre 1910 à Lannion (Côtes-du-Nord)

Examinateurs de la Thèse

MM. CARLES, professeur..... *Président.*

CREYX, professeur..... *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé..... *Juges*

FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Doyen Honoraire ..... M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH
RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, SELLIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	MAURIAC. DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ. BEGOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.
Clinique d'accouchements	ANDERODIAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZES.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Physiologie	PACHON.
Hygiène	LEURET.
Médecine légale et déontologie	LANDE
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	RÉCROU
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	DUPOUY.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	TEULIERES.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ROCHER
Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique médicale des maladies des enfants	CRUCHET
Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Physique médicale et pharmaceutique	SIGALAS.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	PETGES.
Clin. des mal. des voies urinaires	DUVERGEY
Clinique des maladies nerveuses et mentales	ABADIE
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX
Clinique dentaire	CAVALIE.

MICHELEAU (Médecine générale).
MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie). LACOSTE (Histologie).
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUBECQ.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	FABRE.
Médecine générale	DAMADE. PIECHAUD. DELMAS-MARSALET. DE GRAILLY FONTAN

	MM
Chirurgie générale	CHARRIER. LOUBAT.
Obstétrique	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX
Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
Physique médicale	WANGERMEZ
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	PAPIN
Accouchements	RIVIERE.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.
Ophtalmologie	CABANNES (en congé)

	MM.
Puériculture	FAUGERE.
Pharmacie chimique	VITTE
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes . MM. N...
Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle . . . . . GOURDON
Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire . . . . . DELGUEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE — A MON PERE

Gage de ma profonde affection.

A MA FIANCEE

MADEMOISELLE SUZANNE LE DE

A MES SŒURS ET FRERES

A MES ONCLES ET TANTES

COUSINS ET COUSINES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET CAMARADES
DE L'ECOLE ET DE LA FACULTE

A MES ANCIENS PROFESSEURS
DE L'INSTITUTION SAINT-JOSEPH DE LANNION

A MES ANCIENS PROFESSEURS
DE L'ECOLE ANNEXE DE BREST

A MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

A Monsieur le Docteur François LEURET

MÉDECIN DES HOPITAUX DE BORDEAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

« Ses conseils bienveillants nous furent d'un précieux appoint dans la préparation de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance. »

A Monsieur le Docteur KERAUDREN

MÉDECIN DE PREMIÈRE CLASSE DE LA MARINE
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
CHARGÉ DE COURS A L'ECOLE DE SANTÉ NAVALE

A Monsieur le Médecin général CAZAMIAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A Monsieur le Médecin en chef BRUN

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE PU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CROIX DE GUERRE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

A MES JUGES

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. CARLES

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE ET DE THERAPEUTIQUE GÉNÉRALES
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MÉDECJN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Hommage respectueux.
Pour l'accueil qu'il nous réserva dans son service hospitalier, et l'impulsion qu'il donna à notre thèse, nous lui offrons toute notre gratitude.

AVANT PROPOS

Au moment où nous allons devoir cheminer seul, d'un pas mal assuré parmi les difficultés de notre art, c'est un réconfort pour nous de sentir l'appui de toutes les affections qui nous entourent, celle de notre mère, de notre père, dont la vie est pour nous le plus cher des modèles...

Nous ne voudrions pas nous engager dans la vie médicale sans témoigner toute notre reconnaissance envers nos maîtres qui n'ont cessé de nous guider de leurs conseils et de leurs exemples... A nos anciens professeurs de l'Institution Saint-Joseph de Lannion iront nos premiers remerciements; ils surent, avec autant de cœur que de science, orienter notre jeunesse vers le bien et le vrai... Notre année d'études à l'Ecole-Annexe de médecine de Brest nous a laissé le souvenir de professeurs bienveillants, dont le travail nous facilita l'entrée à l'Ecole de Bordeaux ; qu'ils trouvent ici notre profond merci. C'est ensuite tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, nos professeurs de l'Ecole de Santé Navale que nous assurons de notre reconnaissance !

Les deux dernières années d'études médicales nous ont valu de connaître l'enseignement de M. le Professeur Carles ; c'est lui qui nous inspira le sujet de cette thèse dont il suivit avec une sollicitude de tous les instants la préparation ; nous l'en remercions très respectueusement.

Ce travail, intitulé : « Considérations sur les *Dyspepsies pancréatiques* » comporte les chapitres suivants :

1° Un rappel physiologique ;
2° Une étude historique ;
3° Une étude clinique ;

4° L'application du tubage duodénal à la recherche des dyspepsies pancréatiques ;

5° Quelques observations ;

6° Modifications du suc pancréatique dans quelques cas pathologiques.

Nous remercions MM. les professeurs Bégouin, Dupérié et Bonnin de nous avoir autorisé à publier leurs observations.

APERÇU ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

Le pancréas est une glande digestive de l'étage sus-mésocôlique de l'abdomen ; annexé à l'intestin dont il dérive embryologiquement, il contracte, de plus, des rapports avec l'estomac, le foie, la rate et le plexus solaire pour ne citer que les plus importants, et sans nous appesantir sur leur intimité.

Sa structure est celle d'une glande en grappes ; les acini-sécréteurs du suc pancréatique se groupent en lobules séparés par des cloisons conjonctives et appendus à des canaux dont l'aboutissant et le collecteur sont les canaux de Wirsung et de Santorini. A côté de ces acini, agents d'élaboration de la secrétion pancréatique externe, le parenchyme de l'organe nous offre les îlots de Langerhans, qui président à la fonction interne ou insulinique. Un tel organe, chargé par ses ferments digestifs de collaborer à la transformation en matériaux assimilables des graisses, des hydrates de carbone, et des albuminoïdes — par son insuline, de présider à la glyco-régulation dans l'organisme, doué de plus d'une action vasculaire et probablement trophique générale (richesse en choline), possède de toute évidence une riche vascularisation, et elle apparaît surtout aux périodes digestives ; on voit alors la glande, gris-blanchâtre au repos, devenir rosée — et la pléthysmographie ferait la preuve de cette augmentation du débit sanguin. La valeur de l'organe est telle que sa suppression définitive empêche la vie.

La complexité du tissu nerveux n'est pas moindre, et les acini sont enserrés d'un délicat plexus, né des fibres du pneumogastrique ou des splanchniques.

Le suc pancréatique. — Les physiologistes ont insisté bien des fois sur l'importance de la digestion intestinale et pancréatique. Claude Bernard l'affirma le premier et le prouva expérimentalement en supprimant le pancréas. Minkowski et Abelman vinrent corroborer ses dires, en pratiquant eux aussi, la pancréatectomie chez le chien... A Bordeaux, Pachon et Carvallo ont fait ressortir le rôle capital du pancréas et de la digestion intestinale : ils ont pu, en effet, réaliser l'extirpation complète de l'estomac, sans aucun trouble chez l'animal, alors que la pancréatectomie de Cl. Bernard et ses imitateurs entraînait invariablement des modifications, dans l'absorption des graisses surtout, des hydrates de carbone et des albuminoïdes.

Et voilà ébauché le rôle de la secrétion externe de notre glande ! Le suc qu'elle sécrète, liquide incolore, limpide, à réaction alcaline, renferme trois diastases : la lipase, — la trypsine, — et l'amylase : ce suc est déversé dans le duodénum et associe son action à celle des sécrétions biliaire et intestinale : pancréas, foie, intestin, par leur apport, vont former le suc duodénal, milieu dont l'alcalinité va neutraliser l'acidité du chyme gastrique et permettre au maximum la digestion et l'absorption du bol alimentaire. Mais il faut, avant qu'elles commencent, que les ferments pancréatiques soient activés. Delezenne et Frouin ont établi que la présence d'entérokinase était nécessaire à la mise en jeu de l'activité protéolytique de la tripsine. D'autre part, l'expérience classique de la fistule cholécysto-intestinale de Dartre chez le chien démontre que, sans l'action de la bile, les chylifères ne deviennent pas lactescents ; nous saisissons là un des nombreux rapports qu'affectent entre elles les glandes digestives.

Le rôle des diastases pancréatiques n'est donc pas exclusif, mais il l'emporte par son universalité, car il s'exerce à l'égard de toutes les catégories d'aliments — par sa qualité aussi puisqu'il les dissocie au point de les rendre assimilables. C'est à Valentin, en 1844, que l'on doit l'étude de

l'amylase : elle agit sur les féculents à la façon de la salive, mais plus énergiquement, et il en résulte la production de maltose et de dextrine.

Puis, en 1857, Corvisart s'intéresse le premier à la digestion des albuminoïdes : elle relève de la trypsine, s'exerce en milieu alcalin, est plus importante que la digestion gastrique et passe par les stades albumoses-peptones-substances abiurétiques, acides aminés. La fibrine est désintégrée par la trypsine : les nucléo-protéïdes aussi, et Schmidt a utilisé cette propriété dans son épreuve des noyaux. — La dissociation de ces protides est achevée par l'érepsine intestinale, mais cette diastase se montrerait active surtout vis-à-vis de la caséine du lait ; Carnot souligne cette curieuse propriété physiologique ; peut-être, la caséine pourrait-elle, à son avis, constituer un aliment de choix dans la ration des malades atteints de dyspepsies pancréatiques.

Les graisses sont émulsionnées et saponifiées par le suc pancréatique ; l'émulsion a été étudiée par Eberlé et Claude Bernard. Les corps gras, mis en présence des ferments du pancréas, se trouvent instantanément divisés en fines gouttelettes : *in vivo*, c'est ainsi que se forme le chyle ; Claude Bernard le remarqua chez le lapin et s'assura que les chylifères ne devenaient lactescents qu'au-dessous de l'abouchement du canal de Wirsung dans l'intestin.

L'émulsion est favorisée par la saponification des graisses ; en se combinant avec les alcalis du suc pancréatique et de la bile, les acides gras donnent des savons. C'est la lipase ou steapsine qui réalise le dédoublement des graisses en acides gras et glycérine et permet leur transformation en savons.

Ces quelques données sur la physiologie de la sécrétion pancréatique nous permettent déjà d'affirmer avec Claude Bernard qu'elle est l'agent essentiel de la digestion... Mais elle n'agit pas seule: elle est en liaison avec les autres glandes ; la bile renforce l'action de la lipase, les noyaux cholaliques biliaires (Rachford) protègent le suc de l'acidité de

HCl gastrique. Ces alcalis du suc duodénal neutralisent et saturent le chyme acide et permettent aux ferments d'attaquer hydrates de carbone, graisses et protéides...

A côté de cette mission d' « activation », ou de protection, le foie, l'intestin, n'ont-ils pas la possibilité de suppléer au pancréas défaillant !... Des hypothèses ont été émises par Falloise, Boldyrew, Frouin ; pour ces auteurs, non seulement le foie et l'intestin pourraient remplacer le pancréas dans la digestion des graisses, — ce qui est vrai pour une part, — mais encore existerait-il une lipase gastrique qui associerait son action et se substituerait à la lipase pancréatique en cas de déficience de celle-ci ; la réalité de cette diastase gastrique est très contestée ! Plus réelle est la suppléance de la flore bactérienne de l'intestin vis-à-vis de la digestion saccharolytique... On a signalé encore la sialorrhée de compensation dans les insuffisances pancréatiques; peut-être, mais ces fonctions sont incapables de remplir complètement la tâche du pancréas ; il faut en revenir à l'opinion de Claude Bernard : la digestion pancréatique est essentielle et, pour s'en convaincre, il n'est que de se rappeler les expériences d'Abelmann et Minkouski. Elle ne peut être suppléée effectivement et de façon importante par aucune autre glande, et cette notion laisse prévoir les troubles pathologiques qui résultent de sa dysfonction.

Mécanisme de la sécrétion pancréatique. — Claude Bernard écrivait, en 1849 : « La sécrétion du suc pancréatique se fait d'une manière intermittente : pendant l'abstinence, elle est nulle, et si l'on sacrifie l'animal dans ces conditions, on trouve le canal pancréatique sec, seulement lubrifié par un peu de mucosité. Pendant la digestion, au contraire, le suc pancréatique coule avec abondance et à pleins conduits »... L'idée n'était pas nouvelle, et les relations entre l'arrivée du chyme gastrique acide et la sécrétion pancréatique avaient été notées dès 1825, par Leuret et Lassaigne, en ces termes : « L'application d'eau vinaigrée sur la face

interne du duodénum fait affluer des quantités plus grandes de bile et de suc pancréatique. » — Pawlow détermina cette augmentation de la sécrétion provoquée chez tous les animaux en expérience. Popielski Wertheimer et Lepage l'attribuent à un réflexe dont le centre se trouve dans le pancréas.

En réalité, le fait initial de la digestion intestinale consiste en la production par la muqueuse duodénale, sous l'influence du chyme gastrique acide, de sécrétine qui, reprise par le sang, met en train les sécrétions pancréatiques et biliaire. L'injection dans la circulation générale d'une macération acide de muqueuse duodénale met en branle les fonctions pancréatiques, telle est l'expérience fondamentale de Bayliss et Starling, qui détruisaient la conception du mécanisme reflexe soutenu par Popielski, Wertheimer, Lepage, après Pavlov ; pour Bayliss et Starling, le bol alimentaire, saturé de suc gastrique, n'agit pas sur les cellules nerveuses, mais détermine, au contact du duodénum, une substance chimique nouvelle, la sécrétine... Il est probable que modifications humorales et excitation réflexe des vagues s'allient et agissent de concert ; c'est là tout au moins, ce que pensent Anrep et les Américains, qui parlent de mécanisme neuro-humoral.

Conclusions. — De ce rapide exposé, nous voudrions faire ressortir les points suivants, auxquels nous nous attacherons plus particulièrement par la suite.

1° *L'importance primordiale de la sécrétion pancréatique dans la digestion.* — Nous rappellerons d'abord les signes cliniques de l'insuffisance pancréatique externe ;

2° *Le mécanisme de la secrétion.* — Par le tubage duodénal, à l'aide d'excitants appropriés, nous pouvons obtenir du liquide pancréatique ;

3° *Les synergies inter-glandulaires.* — Nous connaissons depuis longtemps déjà la dépendance dans laquelle se trou-

vent les divers segments du tractus digestif les uns vis-à-vis des autres ; le pancréas subit-il le contre-coup des affections gastriques, hépatiques, biliaires intestinales ? Ces problèmes ont été déjà étudiés ; nous nous proposons d'y ajouter notre modeste contribution ;

4° *Les synergies des fonctions d'un même organe.* — Toutes les fonctions de nos organes sont solidaires ; il en est vraisemblablement de même pour le pancréas ; les troubles de la fonction interne peuvent retentir sur la fonction externe et vice-versa. La coexistence de la glycosurie avec les signes de la dyspepsie pancréatique, coexistence que nous étudions plus loin, en est parfois une manifestation ; nous avons la possibilité d'observer et de mesurer le bon fonctionnement ou le défaut de fonctionnement de l'une, c'est probablement, dans certains cas, un moyen de surveiller l'état de fonctionnement de l'autre.

ETUDE HISTORIQUE

Le pancréas ne se prête pas beaucoup à l'exploration clinique : perdu dans la région postérieure de l'abdomen, il échappe ou à peu près à notre investigation. Dieulafoy a tracé le tableau du « drame pancréatique », et les cancers du pancréas, ont une place bien définie dans le cadre nosologique, mais il existe un nombre d'états mineurs que l'exploration fonctionnelle de la glande peut seulement préciser. Pendant longtemps, hommes de laboratoire et cliniciens, dans l'impossibilité de prélever le suc à son lieu de secrétion, en ont été réduits aux méthodes dites « d'investigation à distance ». La découverte du tubage duodénal « véritable biopsie du carrefour duodeno-pancréatico-biliaire », a permis de nouvelles recherches, et s'il n'est pas « encore possible de décrire une dyspepsie pancréatique caractérisée » (Weill, de Bruxelles), les données s'amoncellent de jour en jour.

Il nous semble logique, dans ces conditions, de considérer, dans l'histoire de l'insuffisance externe du pancréas, deux phases : l'une, avant la découverte d'Einhorn, que l'auteur met au point vers 1908 et 1910; l'autre, consécutive à ses travaux ; en réalité, cette division n'est pas aussi nette que nous l'affirmons, car les auteurs pratiquent encore aujourd'hui des recherches caprologiques ou même l'étude des lipases du sang (Berdet et Taschner) ; elle établit simplement l'importance du tubage duodénal et l'orientation nouvelle des recherches sur la pathologie pancréatique.

Parmi ceux qui se sont attaché à l'étude du déficit pancréatique à l'aide de méthodes caprologiques ou à l'aide du dosage des ferments pancréatiques dans le sang ou l'urine.

citons Schmidt, Gaultier, Goiffon, Enriquez et Marcel Labbé. Quant aux premiers essais de cathétérisme duodénal, ils remontent à 1897-1898, avec Kuhn et Hemmeter, Boldyreff, en 1904, proposait d'examiner la bile, prélevée par tubage gastrique en faisant refluer dans l'estomac le liquide biliaire et pancréatique au moyen d'aliments gras. — En 1909, s'ouvrent, avec les publications d'Einhorn, les recherches sur le suc pancréatique par tubage. — Meltzer, en 1917 ; Lyon, en 1919 ,préconisent l'instillation intra-duodénale de sulfate de magnésie. — C'est à partir de cette époque que les auteurs consacrent leurs efforts aux études pancréatiques.

L'école française avec Labbé, Chiray-Lebon, se signale par ses travaux ; ils simplifient la méthode de dosage de la lipase, préconisée par Bondi, en 1913. Dans une série d'articles publiés au cours de ces dernières années, ils décrivent les modifications de la sécrétion au cours de divers états pathologiques. Carnot et Mauban mettent au point l'examen fonctionnel du pancréas et ses applications cliniques. — Les Américains, avec Einhorn, Mac Clure, Bossler, Lay Martin, Piersol ; les Japonais Seizaburo O-Kada, Eiichi Sakurai, Tsunamoto Imazu, Kwanichi, Kunamochi, définissent les rapports pathologiques entre les affections hépatiques et l'atteinte pancréatique. En Allemagne, les efforts portent principalement sur la chimie du liquide duodénal ; Volhardt, Wolgemuth dosent la trypsine et recherchent la valeur des excitants de la sécrétion pancréatique. Pour terminer cette étude historique, notons enfin les travaux belges et ceux de l'Ecole bordelaise. A Bruxelles, Weil définit le rôle du pancréas dans les ictères, tandis que La Barre et Destrée apportent des données intéressantes au point de vue expérimental, sur la régulation des sucres dans l'organisme au cours des troubles de la fonction pancréatique exocrine. Enfin, parmi les premiers en France, MM. les professeurs Damade, Carles et de Grailly entreprennent de vérifier la valeur du tubage d'Einhorn et les perturbations

du liquide duodénal, tant au point de vue biliaire que pancréatique ; leur opinion fait autorité, et nous devions rendre ici hommage à leurs travaux. Nous leur ferons, au cours de cette thèse de nombreux emprunts.

SYNDROMES CLINIQUE ET COPROLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXTERNE

La physionomie des dyspepsies pancréatiques, devrait, si l'on envisage son importance digestive, revêtir un cachet personnel et se caractériser par une pléthore de signes cliniques entraînant dès l'abord le diagnostic. Il n'en est rien. Le pancréas est un organe discret, et ses anomalies fonctionnelles passent inaperçues ; elles sont, en effet, masquées trop souvent par d'autres syndromes pathologiques qu'il s'agisse de lithiase biliaire, de cirrhoses, de tumeurs, de certaines toxi-infections, ou encore d'entérites rebelles que l'on croit de nature parasitaires. Beaucoup de sujets sont, non des parasités, mais de vulgaires dyspeptiques gastro-intestinaux par insuffisance de sécrétion des glandes digestives et par mauvaise assimilation intestinale (P[r] J. Carles). En outre, les lésions de la glande peuvent être partielles, superficielles, transitoires. C'est dire la complexité des recherches cliniques ; quels sont les signes sur lesquels peut s'étayer un diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine ?

Signes fonctionnels. — Les dyspepsies pancréatiques entraînent des *modifications de l'appétit,* mais elles se font dans un sens variable : tantôt il est conservé, tantôt il est augmenté avec boulimie et polyphagie. Par contre, dans un certain nombre de cas, mais il s'agit alors le plus souvent d'atteintes sévères de la fonction externe, comme celles des néoplasme, il est diminué ; on constate de l'anorexie élective pour la viande et les graisses, le dégoût pour les grais-

ses étant la règle si la lésion pancréatique s'accompagne de rétention biliaire.

Bien des auteurs signalent la fréquence de la *sialhorrée* et du ptyalisme. Les glandes salivaires subiraient le contre-coup du déficit sécrétoire du pancréas, et la sialhorée prendrait la valeur d'un phénomène de suppléance, suppléance minime en tout cas, et le symptôme est banal au cours des affections gastriques ou intestinales. Toutefois, Holzman, Battersby, Mardière et Sudoff (cités par Chiray et Lebon), le considèrent comme l'apanage des dyspepsies pancréatiques.

Autres tests souvent mentionnés dans les observations, ce sont les *nausées et les régurgitations ;* on les voit apparaître tardivement, plusieurs heures après les repas, et le malade émet le plus habituellement deux ou trois gorgées d'un liquide filant et visqueux, semblable à la pituite matinale des alcooliques. Ces manifestations précèdent ou suivent les *douleurs,* — douleurs tardives, à siège péri-ombilical plus marquées à gauche de la ligne blanche, à type de pesanteur, de barre, sans irradiations précises.

A celles-ci se substituent parfois « des *coliques* violentes à caractères paroxystiques avec météorisme abdominal et débâcle de gaz » (Parmentier et Chabrol), à moins que le malade ne soit encore l'objet de crises solaires typiques ce qui s'explique par les relations de contiguité du plexus et de ses branches avec le pancréas. Il est un point sur lequel insistent avec raison Chiray et Lebon : c'est l'*association douleurs-glycosurie.* Elle doit être considérée comme *pathognomonique* d'une lésion pancréatique.

Le syndrome coprologique appartient au laboratoire et à la clinique ; nous allons dégager les anomalies des selles, faciles à mettre en évidence par les seules investigations cliniques,et nous reprendrons à l'exposé des méthodes de laboratoire les particularités de leur constitution et les renseignements qui en découlent. Le maître symptôme est la *diarrhée chronique.* Lancereaux écrivait à ce sujet : « Claude Bernard l'expliquait, dans une conversation avec moi, par

un acte réflexe qui, partant du pancréas, amènerait le foie à sécréter une bile âcre, irritante pour les intestins, mais ce qui l'avait surtout frappé au cours d'une souffrance de plusieurs mois, c'est qu'il digérait seulement les substances transformées par les sucs de l'estomac. » Si elle n'est pas exacte dans toutes ses propositions, la pathogénie invoquée par Lancereaux met en relief la cause définitive de diarrhée : c'est le déficit pancréatique. Une selle normale est la conséquence du jeu physiologique de divers facteurs : facteur transit intestinal (il serait exagéré dans les dyspepsies pancréatiques) ; facteur chimique, et les ferments pancréatiques sont moins actifs ou absents ; facteurs physiques et biologiques enfin ; que l'un d'eux vienne à être modifié, le processus de constitution du bol fécal est troublé, et la diarrhée peut apparaître. Les selles pancréatiques sont mal liées, de consistance anormale, pâteuses ou mastic. Ce qui frappe surtout, c'est le *volume exagéré des matières* : il relève d'un défaut d'assimilation des aliments, et de l'importance pathologique du résidu à la fin du tractus intestinal. Leur odeur, d'une fétidité extrême, est la conséquence de fermentations intestinales, liées au déficit biliaire et pancréatique ; leur couleur est blanche, ardoisée par présence exagérée de corps gras ; le malade a de la *stearrhée*, et le laboratoire en précisera l'importance.

Signes physiques et généraux. — Quand le clinicien veut poser un diagnostic d'affection gastrique, — et c'est une loi valable pour les troubles digestifs, quels qu'ils soient, — il retient principalement l'histoire de la maladie et l'étude des signes fonctionnels qu'elle comporte : les signes physiques sont souvent absents, les signes généraux incertains ; le pancréas n'échappe pas à cette règle générale ; aussi, ne nous attarderons-nous pas à décrire une langue blanche, saburrale, banale au demeurant, un ventre ballonné, tympanique, un foie hypertrophié et fatigué par les substances toxiques qu'il reçoit (cirrhoses dyspeptiques de Boix). Ajou-

tons à cette description rapide du malade des altérations de l'état général, sensation de malaise, de torpeur, de lassitude ; elles s'exagèrent peu à peu, cependant que le sujet maigrit au point de réaliser la « phtisie pancréatique de Lancereaux ». C'est là une exception, car les mécanismes de suppléance vont intervenir et provoquer une assimilation nutritive à peu près satisfaisante. Aussi, la dyspepsie pancréatique passe-t-elle souvent inaperçue, tant paraît fruste et banal son tableau clinique. Pour l'affirmer, il convient de s'appuyer sur un faisceau de constatations recueillies au lit du malade, mais elles ne suffisent pas ; l'épreuve thérapeutique et l'examen fonctionnel sont ici de toute première nécessité.

Que l'insuffisance de la secrétion pancréatique exocrine soit en effet le facteur essentiel de la dyspepsie ou qu'elle soit partie prenante d'un trouble général des fonctions digestives, l'opothérapie joue son rôle, et de ses bons effets ou de son inefficacité, nous pouvons tirer des indications Dans certains cas, on peut affirmer l'origine pancréatique de certaines dyspepsies par le seul fait des modifications thérapeutiques constatées sous l'influence de l'opothérapie pancréatique. Il s'agit donc là d'un diagnostic thérapeutique, d'un véritable opo-diagnostic.

Et l'on peut se demander si ces gastriques, ces hépatiques à qui la pancréatine réussi bien, ne sont pas en définitive l'objet d'erreurs de diagnostic, dont le traitement fait la preuve ? L'action de l'opothérapie n'est pas douteuse : elle apparaît clairement dans des cas bien définis de déficit pancréatique, comme dans l'observation d'une fistule de Cathala et Sénèque, où la récupération « per os » du suc permit au malade de retrouver appétit et poids : moins nette dans les troubles dyspeptiques chroniques, elle mérite d'être utilisée largement : les cliniciens le font d'ailleurs, peut-être un peu empiriquement, car la pathologie commune du pancréas est assez mal connue : son cadre s'élargira, et sans doute aux dépens des dyspepsies gastriques,

hépatiques... ; la participation du pancréas à ces états doit être fréquente. La synergie bien connue de toutes les sécrétions digestives nous permet d'envisager, qu'à côté des hyper ou des hyposécrétions pancréatiques autonomes ou essentielles en quelque sorte, il existe toute une catégorie de « dyspepsies » pancréatiques que l'on pourrait qualifier « de suppléance ». Un estomac ne fonctionne-t-il plus ou est-il supprimé ? Le pancréas se met, tout d'abord, en état d'hyperfonctionnement pour le suppléer : il en est de même dans les cas d'insuffisance biliaire (réserve faite ici du co-fonctionnement des deux glandes). Mais, après cette phase d'hyperactivité, la glande en arrive à une période d'épuisement, et d'hyposécrétion, à la façon d'un cœur qui se dilate et devient insuffisant, après être resté longtemps à l'état d'hypertrophie et d'hyperfonctionnement. Et à ce sujet, la synergie qui existe entre les sécrétions interne et externe du pancréas nous laisse penser que dans les diabètes maigres, l'hypersécrétion momentanée du pancréas (fonction exocrine), coexiste avec l'hypersécrétion d'insuline, la boulimie, et l'alimentation excessive ; elle est momentanée, et suivie sans doute d'un défaut de sécrétion pancréatique, élément probablement important de l'effondrement de l'organisme du diabétique, dit « avec dénutrition ».

Les connexions étroites entre la rate et le pancréas expliquent que des affections spléniques aient leur répercussion sur le fonctionnement, et soient le point de départ d'insuffisances interne comme externe du pancréas.

Ce ne sont là que des hypothèses : nous les formulons pour indiquer la variété d'origine et de formes cliniques des dyspepsies pancréatiques — l'importance de leur étude et de leur connaissance approfondie. — A ce point de vue, les recherches faites jusqu'ici ne sont qu'ébauchées : après ce que nous venons de dire, on en pressent toute la valeur. Quel précieux appoint ce sera pour le clinicien, le jour où il pourra établir rapidement et simplement la valeur fonc-

tionnelle de la glande pancréatique, comme il le fait aujourd'hui pour le rein ou la thyroïde. En raison de la valeur fonctionnelle générale du pancréas, un diagnostic de « dyspepsie pancréatique » sera autrement important et riche de conséquences pratiques que celui d'une dyspepsie gastrique ou de dysthyroïdie... Quels sont les moyens de recherche, actuellement à notre disposition, pour faire ce diagnostic difficile ?

LES EPREUVES DE LABORATOIRE
LEUR VALEUR

Dans la traversée du tractus digestif, le bol alimentaire subit bien des actions diastasiques: chacun des ferments va l'attaquer, le modifier, en exprimer les parties assimilables et rejeter les déchets : il en résulte la formation du bol fécal ; que l'un des sucs soit insuffisant, des modifications vont s'offrir à l'étude du chercheur : il venait donc à l'idée de préciser l'état des selles dans les dyspepsies pancréatiques. De nombreuses recherches ont été préconisées : quelques-unes méritent dêtre signalées : la recherche des aliments non digérés et leur dosage — l'analyse microscopique et enfin le dosage des ferments pancréatiques... ces méthodes sont anciennes pour la plupart — et c'est « une des orientations principales de la sémiologie moderne que de chercher du côté sang la trace des modifications, même minimes, indiquant un trouble de secrétion ou d'excrétion » (Carnot) : l'altération du pancréas se manifeste-t-elle par une absence ou une diminution des ferments pancréatiques dans le sang ?... Et s'il en est ainsi, les troubles sanguins entraînent-ils des perturbations du côté de l'urine ?...

Tels sont les problèmes que veut résoudre le laboratoire : nous analyserons successivement.

1° Les données de l'examen coprologique, tant au point de vue chimique que microscopique ;

2° Les résultats que l'on peut attendre de l'examen du sang et de l'urine.

I. L'EXAMEN COPROLOGIQUE

L'élément capital de l'insuffisance externe est constituée, pour M. Labbé, par la *non digestion de certains aliments :* la chose est patente, l'examen des matières le prouve. Dans les conditions physiologiques, chaque catégorie d'aliments est dotée d'un coefficient d'absorption variable : pour les graisses, il oscille normalement entre 95 et 96 % — pour les albumines entre 90 et 95 % — pour les hydrates de carbone entre 95 et 98 % : il est possible de l'apprécier en instituant un repas d'épreuve, dont voici un type (R. Gaultier).

Pain blanc	100 gr.
Viande finement découpée	60 gr.
Beurre frais	10-30 gr.
Pommes de terre	100 gr.

D'autres auteurs préfèrent un régime d'épreuve, établi sur le même modèle, et qu'ils font suivre trois jours. Que le choix se porte sur l'une ou l'autre méthode, il convient de délimiter par un cachet de carmin le début et la fin de l'expérience. Mais déjà surgit une difficulté et une cause d'erreur : le transit peut être plus court que normalement en cas d'insuffisance pancréatique : on ne prélèvera pour l'analyse que des selles *non diarrhéiques* dont le séjour dans l'organisme aura excédé *vingt heures :* sinon, l'erreur est fatale, car l'état des fèces dépend, pour une grande part, de la rapidité du transit intestinal : s'agit-il d'un péristaltisme exagéré, on conclut à un trouble secrétoire alors que l'organe incriminé peut être intact.

Cette condition réalisée, les prélèvements sont opérés et soumis à l'examen chimique et microscopique : les résultats sont surtout intéressants en ce qui concerne les graisses. Ceux que nous publions ci-dessous sont dûs aux travaux de Labbé, Carnot, Gauthier et de leurs élèves.

	G. U. (*x*)	*G. E.* (*b*)	*G. D.* (*y*)
1 Etat physiologique	95-96 %	5 %	75 %
2 Fonction biliaire supprimée.	55-60 %	35-45 %	35 %
3 Fonction pancréatique supprimée.....	20-25 %	70-80 %	15 %
4 Fonctions biliaires et pancréatique supprimées	10 %	90 %	11 %

G. U. — Graisses utilisées dans l'organisme.*q*
G. E. — Graisses évacuées.
G. D. — Graisses dédoublées.

La simple lecture de ce tableau démontre que la suppression de la fonction pancréatique entraîne un *trouble grave du métabolisme des graisses :* il y a de la *stéatorrhée* et de *l'hypostéatolyse,* c'est-à-dire un défaut de dédoublement. Mais ce dosage n'est vraiment intéressant que dans les cas extrêmes, où il y a défaillance complète du pancréas. En outre, au point de vue exactitude, il n'échappe pas à la critique car il comporte fatalement l'appréciation du rôle de la bile dans la digestion des graisses ! Lemierre, Brulé, Weill et Ladat estiment qu'elle peut suppléer le pancréas : de toutes façons, la valeur fonctionnelle du pancréas semble très délicate à déterminer par cette méthode, un peu oubliée à l'heure actuelle.

Vaut-elle davantage pour l'étude des albumines et des glucides ? Pour Cades de Lyon, *l'azotorrhée* est un bon signe de dyspepsies pancréatiques, mais c'est un symptôme inconstant et qui n'a rien de pathognomonique : les troubles de résorption intestinale, ou l'excrétion d'albumine par une muqueuse enflammée peuvent aboutir au même résultat. Quant aux hydrates de carbone décelés dans les selles, ils n'ont pas de signification bien nette au point de vue pancréatique : à tous les moments, ils sont appelés à subir des actions diastasiques, dont la complexité et l'interprétation échappent totalement aux recherches chimiques.

On reconnaît plus de valeur, et surtout plus de simplicité aux données du microscope : tour à tour, les auteurs ont proposé la *recherche des fibres musculaires,* la *recherche de l'amidon,* la *recherche des graisses,* et l'*épreuve des*

noyaux de Schmidt... Peu nombreuses, et dissociées dans leur architecture à l'état normal, les fibres prennent une physionomie particulière — conservation des stries et des noyaux — et sont augmentées de nombre, lorsque le pancréas insuffisant n'arrive plus à les digérer. L'étude de l'amidon encourt les mêmes reproches, et doit être interprété avec autant de prudence que son dosage par la chimie. Celle des graisses, au contraire, paraît digne d'intérêt : on retrouve des graisses neutres, des acides gras, et surtout des savons, dont la proportion dans les matières fécales mérite d'être évaluée comme un bon test de l'insuffisance pancréatique : il est très simple à rechercher après repas d'épreuve, ou après ingestion de perles d'Einhorn et se montre assez sensible dans l'appréciation des petits troubles dyspeptiques... Est-ce la même raison qui attire à *l'épreuve des noyaux de Schmidt* des suffrages à peu près unanimes, dont celui de M. Labbé : Bargy, dans sa thèse, se montre du même avis, mais émet quelques réserves : peut-être les actions bactériennes dans le tube digestif faussent-elles un peu le résultat ?... Le principe de Schmidt est séduisant : il utilise la propriété spécifique du suc pancréatique de digérer les nucléo-albumines ; l'application clinique est assez connue pour que nous n'insistions pas davantage.

Reste le *dosage des ferments dans les selles* : il est logique de l'essayer et on a proposé diverses techniques : l'application est très délicate en réalité ; les enzymes ont subi l'influence de nombreuses attaques chimiques : ils sont mélangés à d'autres ferments : l'analyse de la trypsine, en particulier, est décevante, car nous connaissons les secrétions tryptiques des bactéries nitrogènes de l'intestin : les germes produisent des ferments analogues à ceux que forment les glandes digestives : de là, surgissent des difficultés quand on veut individualiser amylase, lipase et trypsine et les doser à leur sortie du tube digestif.

Que faut-il penser en définitive des méthodes coprolo-

giques ?... Elles appellent plus de critiques que d'enthousiasme : le transit intestinal trop rapide entraîne un défaut de résorption des graisses dans le grêle — un séjour trop prolongé des matières assimilables s'accompagne d'une absorption trop active, ou prédispose aux actions bactériennes : la désagrégation qu'elles opèrent est poussée beaucoup plus loin aux dépens, non seulement des substances digérées par les bactéries, mais encore des matériaux, déjà élaborés par les sucs digestifs propres et que l'organisme ne pourra donc plus utiliser. Des fermentations naissent aux dépens des hydrates de carbone, et le travail de l'intestin est compromis. Ce n'est pas tout : sous l'influence des troubles secrétoires et transitaires, la muqueuse intestinale va s'enflammer et secréter des produits pathologiques, ou favoriser l'éclosion des parasitoses : tous ces facteurs jouent dans la constitution de la selle et lui impriment des caractères secondaires, masquant par là même les symptômes primitifs et caractéristiques des altérations du pancréas et de sa fonction exocrine. Ainsi, ces procédés d'examen sont-ils à peu près abandonnés : seule l'épreuve de Schmidt mérite d'être retenue, et considérée comme un test assez sensible dans les atteintes dyspeptiques légères.

II. EXAMEN DU SANG, DES URINES

C'est à Hanriot que revient l'honneur d'avoir mis en évidence la *lipase pancréatique du sérum sanguin,* et l'on connaît actuellement, d'après Chiray, Berdet et Taschner, une lipase gastrique, douée d'une faible action sur la trioléine, une lipase intestinale plus active, à condition qu'elle soit additionnée de bile, une d'origine hépatique, une lipase sérique ou pouvoir lipodiérétique du sang qui proviendrait des leucocytes, enfin la plus importante de toutes, la lipase pancréatique ; cette dernière existe dans le sérum après excitation du pancréas : elle se distingue des autres par sa résistance à l'atoxyl, et son inactivation par la quinine.

Sa présence dans le sang circulant a, vis-à-vis du fonctionnement pancréatique, la même signification que l'ictère vis-à-vis des troubles hépatiques : la recherche et le dosage de ce ferment permettrait de dépister les petites insuffisances, mais Carnot déclare que les variations du pouvoir lipasique sont d'origine extrapancréatique, d'origine leucocytaire notamment. Les essais tentés dans un sens analogue, en ce qui regarde les modifications de l'amylase, pancréatique dans le sang, n'ont abouti à aucun résultat probant ; la recherche des protéases pancréatiques a été vaine... Lemierre, Brulé, Weill et Laudat en 1919, ont pensé à utiliser les renseignements obtenus par le dosage des corps gras du sang et sa richesse en hémoconies : une lipémie faible et l'absence d'hemoconies traduiraient un déficit des secrétions biliaire et pancréatique ; mais comment faire le départ entre ce qui revient à l'une et à l'autre glande, et éliminer le jeu des suppléances fonctionnelles ?

Il faut en convenir : tous ces procédés pèchent par leur *défaut de précision* et on y a renoncé de façon à peu près absolue. De même, des réactions comme celle de Cammidge, basée sur l'existence de cristaux de glycérose, dans l'urine, ou celle de Salhi (décomposition du salol par le suc pancréatique sont hypothétiques, ou sujettes à caution : la multiplicité même des épreuves trahit leur imprécision et leur échec. Quand on veut établir la réalité d'une dyspepsie gastrique, on se contente, au point de vue des renseignements de laboratoire, de quelques épreuves dont la valeur est incontestable : desmoïd-réaction, basée sur la propriété *spécifique* du suc gastrique d'attaquer le catgut — et tubage qui prélève la secrétion à sa source. Les données qu'elles fournissent, confrontées avec l'examen clinique, facilitent le diagnostic : transposons-les dans le domaine pancréatique, nous arrivons aux mêmes conclusions que l'expérience a entérinées : une épreuve met en jeu la propriété *spécifique* du suc pancréatique de digérer

les nucléo-albumines — depuis Einhorn, le tubage duodénal prend une importance capitale, et c'est à lui que nous devons surtout des précisions sur les atteintes parcellaires et transitoires de la glande pancréatique : il a mis au jour un ensemble de faits qui, joints aux manifestations cliniques, formeront un tableau, actuellement mal défini, mais qui se brosse rapidement : celui des dyspepsies pancréatiques.

LE TUBAGE DUODENAL — SES APPLICATIONS AU DOSAGE DES FERMENTS PANCREATIQUES

« Le prélèvement des liquides organiques le plus près possible de leur lieu de secrétion a toujours tenté le physiologiste et le clinicien : tels sont le principe et le but du tubage duodenal, Hemmeter, le premier, propose une méthode de cathétérisme direct du duodenum, mais sa technique et son outillage sont si compliqués qu'il doit y renoncer lui-même. Boldyreff observe, dans une série de travaux effectués au laboratoire de Pavlow, que l'introduction de corps gras fait ouvrir le pylore et refluer vers l'estomac le suc duodenal ; Volhardt imagine son repas d'épreuve, prise à jeun de 200 grammes d'huile d'olive, et pense recueillir la bile et les ferments pancréatiques dans la cavité gastrique : aucun résultat appréciable pour lui non plus. C'est à Einhorn que nous devons la méthode actuelle : nous empruntons sa description à l'étude de M. Damade et à la thèse de notre ancien, Tarello : voici en quoi elle consiste.

I. TECHNIQUE

Le malade introduit lui-même la sonde d'Einhorn (pour sa description, voir les traités spéciaux) et essaie de l'avaler comme une pilule : quelques gorgées d'eau facilitent la déglutition : au besoin, le médecin enfonce le tube au moment des mouvements de déglutition. Il veille à ce que la pénétration atteigne une longueur de 75 cm. : à cette condition, l'olive peut se placer en face de l'orifice de de l'ampoule de Vater ; il faut mettre le patient en décu-

bitus latéral droit : en général, l'olive termine sa course en deux heures et demie. Pour déterminer sa position, on a cité quelques moyens : l'écoulement spontané ou l'aspiration à la seringue d'un liquide jaune d'or, visqueux et alcalin — l'injection de quelques centimètres cubes d'eau teintée de vin qu'il est impossible de réaspirer si la sonde est dans le duodenum — la radioscopie enfin, sont les meilleurs d'entre eux. L'épreuve est ordinairement très simple : des difficultés peuvent surgir au passage de la sonde, dans le pharynx, puis au pylore ; pour les éviter, M. Damade conseille de faire prendre au malade un peu de lait ou si le spasme pylorique persiste, une préparation belladonée ; Chiron préfère le bromure : le calme, l'isolement, des paroles de persuasion du médecin sont d'heureux adjuvants.

II. DONNÉES CLINIQUES

Faisant abstraction des résultats thérapeutiques de la méthode, que pouvons-nous attendre d'elle ? Avec Barbier et Mallet Guy, nous schématisons ainsi les renseignements qu'elle apporte :

le contrôle de la chasse biliaire,
l'étude des différentes biles,
l'exploration fonctionnelle du pancréas.

Cette dernière, très importante pour la détermination des dyspepsies pancréatiques, va nous retenir longuement.. et pourtant ne lui attribue-t-on pas certaines défaillances ? Le suc duodénal ne contient pas que des ferments pancréatiques ? Il est impur, du fait de la présence de la salive et du suc gastrique. En réalité, Mac Clure et Weltrmore considèrent l'action des enzymes salivaires, gastrique... comme négligeable: M. Damade n'écrit-il pas: « Privé des ferments pancréatiques, le liquide duodénal voit ses propriétés digestives baisser de 90 % ; la lipase en particulier fait totalement défaut ».

Les objections ont trouvé là de sérieuses réponses : pour s'y soustraire encore plus, l'observateur a le loisir de recourir à certaines méthodes. Sans s'attarder à recueillir la salive, manœuvre longue et à peu près inutile (Okada), il peut plus facilement éliminer, en un premier temps, la sécrétion biliaire du milieu duodénal ; puis, sollicitant le pancréas par des épreuves de secrétion provoquée, il obtient un flux pancréatique abondant et plus pur, où les ferments individualisés se prêtent aux dosages.

La chasse biliaire repose sur le reflexe duodéno-Vésiculaire entrevue par Doyon (R. Maire) : dans l'intervalle des périodes digestives, la tonicité du sphincter d'Oddi empêche la bile de s'écouler trop abondamment et rend impossible le reflux du contenu intestinal vers les voies biliaires et pancréatiques. Quand le sphincter se relâche, la bile afflue en masse dans le duodenum : l'excitation du bout central du X amène ce relâchement, et la contraction de la vésicule. Le sulfate de magnésie agit sur ces deux facteurs et cette propriété a été utilisée par Lyon et Meltzer en 1917 et 1919. Chez le malade porteur du tube d'Einhorn, on installe 40 à 60 centimètres cubes d'une solution à 33 % de sulfate de magnésie (Damade) : au bout de quelques minutes s'écoule un liquide non plus jaune d'or, comme avant l'instillation, mais marron plus ou moins foncé : c'est la *bile B* dont on peut retirer environ quarante centimètres cubes. Ensuite, le liquide redevient jaune d'or : c'est la *bile C*. Mais, en même temps, la glande pancréatique, excitée par le sulfate de magnésie, s'est mise à secréter et il est indiqué de prélever quelques échantillons de bile C pour y doser la lipase et la trypsine. Cependant, la sécrétion de la bile s'épuise selon un rythme précisé par les travaux de Damade et de Sante-Pisani ; après une période de latence, elle s'est établie, a passé par un maximum, puis décroît régulièrement ; la chasse biliaire nous permet l'espoir de retirer un suc pancréatique, plus clair, à peine teinté de jaune, lorsque nous commençons l'exploration fonctionnelle de la glande.

III. Exploration du pancréas par la recherche des diastases dans le suc duodenal

Les conditions de cette étude ont été précisées dans ces dix dernières années : elles sont nombreuses on peut les ranger sous trois chefs.

— Faut-il ou non réaliser une secrétion provoquée ?

— Quels sont les agents de cette secrétion ?

— Des trois ferments pancréatiques : lipase amylase, trypsine, lequel est le témoin le plus fidèle de la valeur secrétoire de la glande ?

A. La secrétion provoquée. — Son but. — Les échantillons de liquide duodeno-pancréatique peuvent être prélevés chez le sujet à jeun, ou après secrétion provoquée. A jeun, la concentration enzymatique est constante (Damade et de Grailly), mais reflète-t-elle exactement l'état de la fonction pancréatique ? L'arrivée des diastases dans le duodenum est intermittente, maxima lors de la digestion, car les aliments sont le « primum movens » du travail secrétoire : la teneur en ferments dans les périodes de jeûne exprime simplement l'activité minima de l'organe, mais pas du tout la façon dont il réagit aux excitations alimentaires : et l'on ne peut même pas envisager le rôle excito-secrétoire des facteurs mécaniques (présence de la sonde contre la paroi intestinale) puisqu'ils n'amènent pas de variations du suc duodenal chez le sujet à jeun (Damade et de Grailly) : voilà un argument en faveur de la secrétion provoquée. Elle en trouve un deuxième dans le fait suivant : même à l'état physiologique, divers facteurs modifient la richesse fermentaire du suc pancréatique : ces variations ont été étudiées pour la trypsine par Gozlan : le départ entre ce qui est pathologique et ce qui est normal serait impossible à délimiter, si nous ne pouvions pas demander au pancréas comment il réagit ; au contraire, si, malgré des excitations provoquées, et en réponse

à ces excitations, la glande répond par un suc inactif ou moins actif, si la recherche de la lipase donne des chiffres inférieurs, n'est-il pas permis de conclure à un trouble du mécanisme glandulaire ? Ce que nous voulons connaître, c'est la faculté que possède le pancréas de répondre plus ou moins parfaitement, lorsqu'il est sollicité de remplir sa fonction digestive : ceci d'ailleurs est tout à fait conforme à la tendance générale des explorations biologiques sur l'homme, qu'il s'agisse du suc gastrique, de la fonction rénale ou de la fonction hépatique.

Nous sélectionnerons, pour nos études, des échantillons émanant d'une secrétion pancréatique provoquée ; nous retiendront aussi des spécimens de bile C. car le sulfate de magnésie est légèrement excito-sécrétoire, et établit une échelle des grandeurs dans les différents termes de la réponse pancréatique... D'autres qualités sont requises (Chiray-Lebon) pour que les résultats soient valables : le mélange bile-suc pancréatique doit être clair et exempt de suc gastrique ; il sera bon, dans ces conditions, d'aspirer au début de l'épreuve le liquide contenu dans l'estomac, et de supprimer tout aliment pendant la durée de l'épreuve.

B) Les excitants de la secrétion pancréatique. — La pharmacodynamie et la physiologie nous en offrent de nombreux : en vertu de leur rôle physiologique, l'acide chlorhydrique d'abord, les graisses et les peptones ensuite, car les aliments ont une valeur excito-secrétoire propre, plus récemment l'insuline et la sécrétine ont joui de la faveur médicale, et rallié tour à tour les suffrages : à côté d'elles, des substances chimiques variées allant de l'éther à la méthylguanidine sont considérées comme des agents certains de la sécrétion pancréatique. Pour Lay Martin, dont les travaux font autorité en Amérique, tous ont sensiblement la même valeur, et les réponses obtenues avec l'un ou l'autre sont invariables. Le débit pancréatique ne

s'établit pas immédiatement : il y a un temps de latence — de trois à quatre minutes — avant qu'apparaisse la première vague dans le duodénum : dans la demi-heure qui suit, l'écoulement est maximum ; on le retire facilement par la sonde d'Enihorm.

L'acide chlorhydrique. — Deloch a préconisé son emploi, et appuie son choix sur le fait que le chyme acide gastrique libère, au contact de la muqueuse intestinale, de la secrétine ; il utilise une solution décinormale d'HCl pour réaliser ce processus. Entre les mains de Deloch, de Chiray-Lebon et Gozlan, la méthode a donné des résultats : mais elle n'est pas spécifique, et l'acide met en branle aussi bien les sécrétions biliaire et duodénale, d'où difficulté de détermination exacte de la fonction pancréatique.

Les graisses, les peptones. — Elles ont perdu de leur vogue, car elles provoquent une forte chasse biliaire et une augmentation des sucs gastrique, entérique et salivaire.

La pilocarpine, l'histamine : délaissées elles aussi, pour les mêmes motifs.

La méthylguanidine : Kromberg et Komarow de Riga ont eu l'idée de vérifier son rôle excito-sécrétoire vis-à-vis des diastases pancréatiques : leurs expériences, tentées sur des chiens, ne sont pas assez concluantes pour emporter la conviction : tout au plus, peut-on reconnaître à la méthylguanidine une action d'ensemble sur toutes les glandes du tractus digestif.

L'insuline. — Les rapports de la sécrétion interne et de la sécrétion externe du pancréas ne sont pas encore très nettement définis : nous verrons, par la suite, les perturbations de la fonction exocrine au cours du diabète. Existe-t-il entre les pôles endocrine et exocrine de la glande un balancement tel que lorsque l'un devint défaillant, l'autre prédomine ? Ou sont-ils tous deux soumis à des va-

riations de même sens ? Cette opinion trouve quelques arguments cliniques pour se défendre : toujours est-il que Collazo et Dobieff, partant de ce principe, ont voulu interroger le pancréas externe par l'injection intra-veineuse d'insuline, sans beaucoup de succès d'ailleurs.

La sécrétine. — Son utilisation est physiologique et se déduit de son rôle dans l'organisme. Mlle Jeandel, qui lui a consacré sa thèse, Chiray et Leben ont pris de la sécrétine purifiée et l'ont introduite chez le malade par voie sous-cutanée, intramusculaire et intra-veineuse : celle-ci un peu plus dangereuse s'est signalée par quelques rares accidents d'hypotension, mais a valu à ses auteurs un net succès ; elle est suivie d'une augmentation très marquée de la sécrétion exocrine : on peut récolter de 100 à 150 cc. de suc en quinze à vingt minutes.

A toutes ces méthodes, tombées dans l'oubli, ou dont l'entrée dans la pratique n'est pas définitive, nous en avons préféré deux autres : l'épreuve de Katsch à l'éther, l'épreuve de Damade au lait.

L'épreuve de Katsch. — Elle consiste à instiller, par la sonde duodénale, au moment où l'épreuve de Mellzer-Lyon est terminée, quelques centimètres cubes d'éther : de nombreux auteurs, dont Lay Martin, ont signalé des réactions désagréables pour le patient : pâleur de la face, douleurs épigastriques, syncopes, vertiges ; nous n'avons eu l'occasion de les observer, et encore bien atténuées, que chez un seul de nos malades. En regard de cet incident, nous mettons la simplicité de l'épreuve, et la constance de ses résultats : les avantages l'emportent.

L'épreuve du lait. — Pour Damade, et Maire d'Alger, la valeur excito-secrétoire du lait tient à sa teneur en corps gras : l'écrémage les fait-il disparaître ? Plus de réaction pancréatique... Aussi faut-il prendre soin de choisir un lait non écrémé, que l'on fera tiédir et dont on fait prendre au

malade 60 centimètres cubes : au bout d'une demi-heure, on obtient une sécrétion pancréatique abondante. Il ne nous reste qu'à doser les ferments.

C) Choix du ferment a doser dans le liquide duodénal. — *Dosage de l'amylase.* — Cette recherche est la moins démonstrative ; les synergies glandulaires jouent au maximum. Roger et Simon ont montré que la ptyaline, inhibée momentanément par l'acidité gastrique, recouvre un peu de son action dans le milieu alcalin du duodénum ; l'invertine intestinale, les ferments amylolytiques des bactéries sont autant de causes d'imprécision : que penser, dans ces conditions, de la conception de Bossler, qui préconise ce dosage de l'amylase comme test d'exploration fonctionnelle du pancréas ? Elle est mise en défaut par les observations de Carnot et Libert : ils ont pu trouver une amylase augmentée dans le suc duodénal en raison des mécanismes de suppléance alors que les pouvoirs lypolytique et tryptique étaient très diminués.

Dosage de la trypsine. — Cest aux albuminoïdes qu'elle s'attaque, et Gaultier, Roche, Baratte, estiment quantitativement « l'activité tryptique en dosant chimiquement par la méthode de Sorensen, les acides aminés produits ». Les chiffres obtenus sont variables : ils peuvent être troublés par la présence, au sein du liquide à examiner, d'érepsine ou de ferments leucocytaires : mais l'erreur est minime ; la pepsine, qui pourrait en provoquer en se substituant à la trypsine, n'entre pas en jeu dans l'intestin, où elle est inhibée par l'alcalinité du milieu. Malheureusement, les données ne traduisent pas toujours l'état exact du pancréas : les troubles de l'organe retentissent de façon différente sur chacune des diastases : la trypsine peut être normale, et la lipase est absente...

Dosage de la lipase. — La lipase est l'élément le plus

représentatif et le plus sûr du fonctionnement pancréatique : sa mission consiste à saponifier et à émulsionner les graisses. Elle est renforcée par la bile, mais celle-ci n'intervient que très peu dans le dédoublement des matières grasses en acides gras et glycérine ; d'autre part, la lipase gastrique, si elle existe, n'intervient pas en pratique — la lipase intestinale est inactive à jeûn (Roger et Binet). Une preuve encore de l'importance de la lipase pancréatique est fournie par la clinique : dans certains cas de cancers du pancréas, avec oblitération du canal de Wirsung, le suc duodénal ne possède aucun pouvoir lipasique : toutes ces considérations confirment la valeur de cette épreuve. Carnot et Libert les résument ainsi : « Dans tous les cas où l'on peut soupçonner une insuffisance de la sécrétion externe du pancréas, la recherche dans le suc duodéno-pancréatique de la lipase et de la trypsine se montre très supérieure dans ses résultats aux diverses méthodes indirectes d'appréciation de l'activité pancréatique. La recherche et le dosage de l'amylase sont par contre, peu probantes, et nous ne les pratiquons plus qu'exceptionnellement. »

Technique suivie dans les observations de notre thèse.

1° *Epuisement vésiculaire* par tubage d'Einhorn.
— Injection de 40 cm³ de sulfate de magnésie à 33 %.
— Ecoulement des biles B et C ;

2° *Epreuve de sécrétion pancréatique provoquée :*
— Soit à l'éther : quelques centimètres cubes, et nous recueillons les premiers échantillons au bout de cinq minutes...
— Soit au lait : instillation de 70 cm³ de lait tiède non écrémé. On obture l'orifice de la sonde pour empêcher le reflux : prélèvement 30'-40'-50' après.

3° *Technique de Bondi Chiray* (dosage de la lipase). — La lipase saponifie l'huile d'olive qu'on y ajoute, et les acides gras libérés sont titrés alcalimétriquement, en présence de l'alcool.

— Mesurer 10 cm³ d'huile dans un Erlenmeyer.

— Ajouter à l'huile 2 cm³ de suc duodénal et agiter pour réaliser une émulsion homogène.

— L'Erlenmeyer est porté à l'étuve à 37°-39° pendant une heure.

— La digestion terminée, ajouter 60 cm³ d'alcool à 95° et une ou deux gouttes de phénol-phtaléine et agiter vigoureusement.

— Titrer les acides gras libérés : à l'aide d'une burette de Mohr, on verse de la soude décinormale par jets, puis, goutte à goutte, quand apparaît la couleur rose : la valeur est donnée quand la coloration devient rose et persiste après agitation. On exprime le pouvoir lipasique par le nombre de centimètres cubes de soude employés.

Normalement, les chiffres oscillent entre 50 et 60 cm³ ; on dit que le pouvoir lipasique d'un tel suc est de 50 à 60 unités.

4° *Technique de Gaultier.* — La trypsine transforme la gélatine en acides aminés dont on évalue la proportion en titrant leur acidité directement et après blocage de la fonction amine par le formol.

— Préparer une solution de gélatine à 5 gr. pour 100 cc. d'eau distillée, ajouter deux ou trois gouttes de phénolphtaléine et neutraliser, si cela est nécessaire, par quelques gouttes de soude décinormale.

— La digestion se réalise en mesurant 50 cm³ de la solution. On porte à l'étuve à 37°-39° et on ajoute, quand la fiole et son contenu sont à la t° du milieu 1 cm³ de suc duodénal. On laisse le tout une heure à l'étuve.

— On procède au titrage sur 20 cm³ de produit obtenu ;

on verse quelques gouttes de phtaléine et de la soude N/10 jusqu'à l'obtention d'une teinte rose persistante ; soit N le nombre de centimètres cubes employés.

— Enfin, ajouter 10 cm^3 d'une solution neutralisée de formol, qui fait disparaître la coloration ; on la ramène par une nouvelle addition de soude, soit N^1 le nombre de centimètre cube.

$N + N^1 = 10$ à 20 cm^3, soit 10 à 20 unités normalement.

OBSERVATIONS

Observation I (résumée)

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

Mme Aurélie L..., 57 ans, domestique. Il s'agit d'une affection vésiculaire déjà ancienne qui s'est signalée par l'existence de plusieurs ictères, avec vomissements verdâtres, selles décolorées. Au moment de ces épisodes ictériques, apparaissent régulièrement des douleurs dans l'hypocondre droit, qui n'ont pas le caractère de douleurs lithiasiques... Depuis des années, cette femme présente de la diarrhée post-prandiale. A côté de troubles dyspeptiques, mal définis, elle a une intolérance marquée vis-à-vis des protides et des graisses.

Dans ses antécédents, rien de spécial.

A l'examen, on relève une hépatomégalie, débordant les fausses côtes sur la ligne mamelonnaire — l'existence d'un point vésiculaire. Ni ascite, ni circulation collatérale.

Chimisme gastrique. Stase et repas d'épreuve : normaux.

Sang normal. Cholestérol : 2 gr. 05.

Urines normales.

Nous lui faisons un tubage duodéanal. Epreuve de Mettzer-Lyon, et épreuve du lait.

Bile A. normale.

Bile B. diminuée, pas de boue biliaire.

Bile C. normale.

Dosage de la lipase : 31 dans les derniers échantillons de Bile C ; 38 après sécrétion provoquée.

Trypsine, normale.

En résumé, il s'agit d'une cholécystite chronique : avec épisodes aigus paroxystique, cholécystite qui a entraîné une sclérose du pancréas, et une diminution de sa valeur fonctionnelle.

Observation II (résumée)
(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

Mme Berthe C..., 59 ans, couturière. Après un premier séjour à l'hôpital en octobre-novembre 1933 pour diabète, caractérisé par des signes cliniques, polydypsie, polyurie, troubles visuels légers, humoraux (glycémie ayant atteint 2 gr. 35), et la présence de sucre et de traces d'acétone dans les urines, la malade rentre chez elle, munie d'un traitement. Quand elle revient, le 9 mars, elle a remarqué que « depuis quelques jours sa peau était jaune » : elle fait un ictère, avec diminution de l'appétit, troubles digestifs divers, constipation : quand elle va à la selle, les matières sont décolorées. Son diabète s'est amélioré, mais elle présente toujours une soif intense. Avant l'apparition de son ictère, l'appétit était conservé, plutôt exagéré.

Un peu de t°. On porte le diagnostic d'ictère infectieux bénin.

Dans les divers examens rien à signaler, sinon son diabète. Dans l'urine, le jour où nous lui passons la sonde d'Einhorn, on note 11 gr. 90 de sucre.

Tubage : Biles A, B, C, normales. Ecoulement lent, et débit un peu diminué.

Lipase : 25 dans les échantillons de Bile C.
27 après sécrétion provoquée (éther).

Conclusions. — Cette femme est intéressante :
à cause de son diabète ;
a cause de son ictère.

De plus, l'appétit est modifié chez elle, *diminué*, alors que les autres signes de diabète persistent : c'est un fait que nous avons noté chez quelques malades : dès que le pancréas est touché dans sa sécrétion externe, l'appétit disparaît... L'anorexie serait-elle un symptôme spécifiquement pancréatique ?

Un autre fait important : le pancréas de la malade réagit peu à la sécrétion provoquée : ceci tient sans doute à ce que la chute du pouvoir lipasique relève ici du diabète et non de l'ictère, en tout cas autant du diabète que de l'ictère. Son pancréas est « stabilisé ».

Observation III (résumée)
(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

Mme Joséphine M..., 50 ans. Le premier épisode de la cirrhose atrophique de Laennec dont est atteinte cette malade

remonte à 1931 : à ce moment, elle voit son abdomen augmenter de volume, elle est essoufflée, et doit s'aliter pendant trois mois, au bout desquels les phénomènes ont régressé.

A son entrée à Saint-André, elle présente une ascite, distendant l'abdomen, déplissant l'ombilic, présentant à la percussion les caractères d'une ascite libre. Son état général est grave : après traitement de l'épanchement par ponctions suivies d'injections intra-péritonéales de solution de Lugol, les symptômes s'amendent, et nous pouvons essayer un tubage par sonde d'Einhorn.

Epreuve de Meltzer-Lyon : 40 cc. de sulfate de magnésie.

Sécrétion pancréatique provoquée par le lait.

Bile : R. A. S.

Lipase : 28 ;
34.

Nous admettons chez cette malade une défaillance nette du pancréas : elle présente une diminution de l'appétit surtout marquée vis-à-vis des corps gras.

Observation IV (résumée)

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

M. D..., 47 ans. Il avoue des antécédents éthyliques, et l'examen décèle chez lui des signes évidents d'alcoolisme. Les digestions sont devenues pénibles depuis quelque temps : il a une sensation de pesanteur gastrique, de gêne plutôt que de véritable douleur. Le matin à jeun, il a des pituites. Il est prédisposé aux indigestions, dit-il ; en raison de ces signes cliniques, on pense chez lui à une gastrite chronique éthylique, après avoir éliminé le diagnostic de néo et d'ulcère.

Tubage duodénal le 15 janvier.

Bile B à peu près absente ; la vésicule doit être scléreuse.

Bile A et C normale.

Lipase : 35 dans les échantillons de Bile C ;
40 après sécrétion provoquée (éther).

Trypsine : 5 et 7 unités.

Le déficit est plus net pour la trypsine dans ce cas : c'est l'un des deux cas (un autre chez M. le professeur Bégouin, voir plus bas), où nous l'ayons constaté : à noter que ces deux cas se rencontrent chez des malades souffrant d'affections gastriques.

Observation V (résumée)

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

M. Marcel Ph... Ictère infectieux bénin.

L'histoire de ce malade est banale : après une phase de deux ou trois jours pendant lesquels il a ressenti des symptômes d'embarras gastrique, perte de l'appétit, nausées, et constipation, il est entré dans son ictère ; les matières fécales sont décolorées ; le pouls est ralenti, il a du prurit. Pas de température depuis son arrivée à l'hôpital. Les symptômes et l'évolution font porter le diagnostic d'ictère infectieux benin : au moment du tubage, il est à son déclin et les chiffres retenus sont sub-normaux.

Lipase : 42 dans la bile C ;

46 après sécrétion provoquée (éther).

Les divers liquides A, B, C sont normaux. Le malade réagit à l'injection d'éther (nausées, pâleur de la face).

Observation VI (résumée).

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

M. Pierre D..., 25 ans, d'Andernos, entre dans le service sur les conseils du Dr F. Leuret. Victime d'une intoxication alimentaire, il est dans un état de prostration complète : il a des vomissements, des vertiges et de l'anurie ; sous l'effet du traitement, on voit son état général se remonter, les urines reparaissent ; le malade est las, garde un teint terreux, et manque d'appétit. Il est intéressant d'étudier chez lui comment le pancréas s'est comporté vis-à-vis d'une affection aussi grave : son atteinte a dû être profonde et quand nous l'examinons au début de sa convalescence, voici ce que nous observons :

De l'hyposécrétion de bile, le flux biliaire se tarissant plus vite que d'habitude ;

De l'hyposécrétion pancréatique : après épreuve de Katsch, nous retirons difficilement cinquante centimètres cubes.

Dans les échantillons dosés :

Lipase : 29 ;

32 après épreuve de Katsch.

Le pancréas réagit assez mal encore.

Observation VII (résumée).

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Carles*).

Pierre V..., 53 ans. Ce malade se trouve actuellement salle 14, lit 2, pour troubles douloureux épigastriques, survenant deux heures après les repas, et de type ulcéreux : dans son histoire, on ne relève pas de vomissements, pas d'hématémèses, ni de melœna. L'appétit est conservé : l'amaigrissement, s'il existe, et le malade ne le dit pas, est minime. La radiographie et l'examen du chimisme gastrique ne sont pas en faveur d'un ulcus : il n'y a pas d'hyperchlorhydrie. Il s'agit sans doute d'une vieille gastrite ulcéreuse.

Le tubage duodénal, normal au point de vue biliaire, apporte sur le pancréas les renseignements suivants : la réponse pancréatique à l'éther se fait bien, mais dans la bile C, la lipase est un peu diminuée.

Lipase : 39.

50 après sécrétion.

L'atteinte pancréatique ne paraît pas très grave : les résultats obtenus par l'étude de la trypsine ne sont pas nets.

Observation VIII (résumée).

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Bonnin*).

P... Henri, 36 ans, chauffeur à bord du *Cap. Varella,* entre le 26 février 1934, salle 22, lit 21 pour hépatite amibienne subaiguë, avec présence d'entamaeba dysenteriae dans les selles.

Après une période de douleurs vagues et passagères, survenant sans cause apparente, dans l'hypocondre droit, et qui n'empêchent pas le travail, cet homme voit ses douleurs s'aggraver à l'occasion d'un voyage en Indochine : elles prennent le type de tiraillement, de brûlures, de torsion, apparaissent après le repas, et diminuent graduellement d'intensité, sans jamais céder complètement : elles ne s'accompagnent pas de fièvre. Les fonctions digestives sont troublées : perte de l'appétit, tendance à la constipation, existence de pituites matinales, jamais de vomissements, ni d'ictère.

A l'examen, on constate une légère voussure dans la région vésiculaire, avec point vésiculaire douloureux. Mais tout le

foie est endolori, gros, et il n'y a pas de signe de Murphy net.

Pas de température.

L'examen des selles révèle la présence de kystes à quatre noyaux. L'examen de sang donne une formule à prédominance éosinophile légère.

B. W. —

Coefficient de Maillard : 0,045.

Urines : R. A. S.

Le diagnostic porté était celui d'hépatite amibienne avec cholécystite. Le tubage d'Einhorn montre une bile normale. mais dont la quantité de bile B est un peu exagérée.

Epreuve du lait :

Lipase : 36 - 42.

Trypsine : 11 - 14.

La dissociation entre l'activité des diastases apparaît dans ce cas : à côté d'une trypsine active, nous avons une lipase défaillante.

Observation IX (*résumée*)

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Bonnin*).

Les premiers malaises, asthénie, perte de l'appétit, diarrhée remontent déjà à vingt jours lorsque G... Charles, 23 ans, chauffeur à bord d'un cargo danois est débarqué à Bordeaux : depuis huit jours, il présente une coloration jaune des téguments et des muqueuses. On obtient peu de renseignements, car il ne parle que l'allemand : il aurait eu pendant la semaine qui a précédé son entrée à l'hôpital des vomissements bilieux, des selles pâteuses et décolorées.

Le malade est un sujet vigoureux : son attitude est calme, il n'est pas abattu, ne souffre pas, n'a pas de température. Les téguments et les muqueuses sont jaune clair. On note tous les signes de l'ictère par rétention : prurit, bradycardie... Le foie est un peu gros.

Un premier tubage duodenal est pratiqué le 18 janvier 1934: après épreuve de Meltzer-Lyon, nous observons une secrétion biliaire très faible. Nous utilisons comme excitant de la secrétion pancréatique l'injection de 60 centimètres cubes de lait.

Résultat de l'épreuve :

Lipase : 19	Trypsine : 9
23	11

Le cas de ce malade établit une défaillance de la fonction lipasique : nous avons eu la bonne fortune de la voir reprendre une valeur normale. En effet, dix jours plus tard, alors que l'ictère disparaît, nous recommençons une épreuve de Meltzer-Lyon et une épreuve du lait.

Lipase : 46 Trypsine : 12

52 après épreuve du lait.

Cette observation établit la participation du pancréas aux troubles de l'ictère catarrhal bénin.

Observation X (*résumée*)

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Bonnin*).

G... Bernard, 37 ans.

Le diagnostic, délicat, des troubles gastro-hépatiques de cet homme, est vérifié par l'intervention chirurgicale : il est porteur d'un ulcus duodénal, traité dans le service du Dr Lefevre. La coïncidence d'une cholecystite est probable.

Chez lui, les valeurs des ferments pancréatiques sont subnormales.

Technique habituelle : Meltzer-Lyon et épreuve de Katsch :

Lipase : 47 Trypsine : 12

51 12

Observation XI

(*Due à l'obligeance de M. le professeur Bégouin*).

Mme V... Joséphine, 43 ans.

Elle est transéatée du service du Pr Mauriac pour ulcus probable du duodenum. Son histoire est la suivante : bien portante jusqu'en 1929, elle ressent à ce moment là une violente crise douloureuse stomacale, douleur épigastrique survenue deux heures après le petit déjeuner et suivie de vertiges, de vomissements. Et pendant un mois et demi, elle se plaint, deux heures environ après le repas, de douleurs semblables. En 1931, nouvelle période. Amélioration d'une année : en 1932, mois de juillet, elle souffre durant un mois ; en juillet 1933, elle consulte, est hospitalisée salle 6 le 17 octobre : on y observe les mêmes crises et la présence d'un caillot de sang noir ce même jour, dans les selles.

En novembre elle entre dans le service du Pr Begouin. Elle n'a pas d'appétit pour les viandes et les aliments gras surtout : elle prétend avoir maigri de 12 Kg., les douleurs sont calmées ; il ne persiste qu'une sensation de pesanteur au creux épigastrique. La palpation réveille une douleur diffuse. Radio : R. A. S.

Analyse du liquide gastrique, le 24 décembre 1933.

	Stase	Epreuve
HCl libre	0	0,255
Acidité organique	0	0,317
Acidité combinée	0	0,584
Acidité totale	0,182	1,166

Tubage duodenal, le 24 décembre 1933.

Bile A. B. C. : R. A. S.

Lipose : 40

42 après épreuve de Katsch.

Trypsine : 12 - 14.

Observation XII

(*Due à l'obligeance de M. le Professeur Begouin.*)

Mme D... Amélie, 51 ans.

Il s'agit d'un cas d'ictère par rétention. Dans les premiers jours d'octobre 1933, la malade fut prise brutalement, en bonne santé apparente, d'une crise douloureuse de l'hypocondre droit, vers la région vésiculaire, sans irradiation dorsale, ni scapulaire, sans vomissements, ni t°. De 3 à 8 jours après apparut un ictère : il a persisté depuis lors sans que la malade puisse observer de variations. L'anorexie est complète, et l'amaigrissement se chiffre à 18 kg. : la malade garde le lit...

A la salle 8, on note un ictère très foncé jaune verdâtre. Localement voussure de l'hypocondre droit coïncidant avec une hypertrophie du foie débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes ; il semble exister une masse du volume du poing, globuleuse, empâtée, correspondant sans doute à une réaction peri-vésiculaire.

En résumé, ictère par rétention chez une femme ayant des antécédents lithiasiques, ictère foncé avec hépatomégalie.

Les divers examens du sang et des urines ne donnent aucun renseignement.

Nous lui faisons un tubage duodenal le 15 décembre 1933 : l'épreuve de Meltzer-Lyon n'a permis de ramener aucune tra-

ce de bile, mais les matières ont été par la suite un peu colorées, puis décolorées à nouveau. L'épreuve de Katsch à l'éther montre la présence de suc pancréatique.

La laparotomie exploratrice révèle un néoplasme de la vésicule très développé, ayant contracté des adhérences avec l'estomac — l'épiploon — envahissant toute la partie moyenne du foie. La nécropsie confirma plus tard ces données : fait intéressant, le pancréas était intact dans sa totalité, et ce ne sont donc pas les métastases qui ont déterminé une modification des enzymes.

Teneur du suc duodenal en lipase : 36 - 37.

En trypsine : 7 - 7,5.

C'est le second cas où nous avons pu observer un taux inférieur de la trypsine : signalons encore la difficulté avec laquelle le pancréas réagit à l'excitation.

Observation XIII

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Dupérié.)

D... François : cholecystite chronique chez un ethylique.

Le début des troubles, dont se plaint le malade, remonte à 1920 : cet homme, qui n'avait jamais souffert de l'estomac, éprouva une sorte de pesanteur au niveau de la région épigastrique — pesanteur survenant 1 heure 1/2 après les repas — et précédée de regurgitations. Pas de vomissements. Ces épisodes sont brefs — de 5 à 6 jours — puis séparés par une période de latence de un mois. Le tout se maintient jusqu'en 1923, date de son départ en Indochine.

A ce moment, le malade constate une modification du type et de l'horaire de ses crises : ce sont des brûlures intenses, plus tardives, accompagnées de vomissements ; il n'y a plus de phases d'accalmie : l'état du patient nécessita deux fois son admission à l'hôpital d'Hanoï. Il n'a pas maigri et conserve un bon appétit malgré ses douleurs.

En 1927, il rentre en France, et, malgré sa tempérance, son état ne s'améliore pas : les douleurs surviennent 1 heure à 1 heure et demie après les repas, sont encore plus violentes ; les vomissements sont plus fréquents : il maigrit beaucoup, s'en inquiète, mais c'est seulement en 1932 qu'il consulte le médecin à Montpellier... On intervient chirurgicalement par laparatomie sur-ombilicale... Que lui fit-on ?... Ses douleurs disparaissent, jusqu'en mars 1933 : depuis cette époque, elles

apparaissent de plus en plus fréquentes. Pendant un mois et demi il a de la diarrhée.

L'examen, à peu près négatif, ne met en évidence qu'un Murphy. Le foie n'est pas augmenté de volume. La radiographie après tétraïode, pratiquée à deux reprises, n'a pas réussi à montrer la vésicule.

Le tubage duodenal, pratiqué le 16 janvier 1934, donne les renseignements que voici : l'épreuve de Meltzer-Lyon a ramené une bile B abondante, sans boue biliaire : la vésicule n'est pas exclue.

L'examen des liquides gastriques, le 18 décembre 1933.

	Stase	Epreuve
HCl libre	0	0,182
Acidité organique	0	0,474
Acidité combinée	0	0,547
Acidité totale	0,401	1,204

L'examen du suc pancréatique.

Lipase : 38
43

Trypsine : normale.

Outre sa cholécystite, cet homme a sans doute une pancréatite chronique.

CONSIDÉRATIONS SUR LES VARIATIONS DIASTASIQUES AU COURS DE QUELQUES ETATS PATHOLOGIQUES

Les observations que nous relatons dans notre thèse ont trait aux troubles de la fonction pancréatique exocrine au cours des cholécystites (observations I, VIII, X et XIII), des ictères infectieux bénins (V et IX), d'un ictère par rétention, avec néoplasme vésiculaire (XII), d'un ictère évoluant chez un diabétique (II), d'une cirrhose de Laënnec (III), d'affections gastriques ou duodénales (IV, VII, X et XII), enfin d'une intoxication alimentaire. Pour chacune d'elles nous avons fait ressortir les points intéressants. On peut schématiser ainsi les résultat de nos dosages :

1° Le plus habituellement, l'écoulement du suc pancréatique, ses modalités, ne suffisent pas à déterminer l'insuffisance pancréatique ; nous avons noté les cas où existait de l'hyposécrétion. Dans toutes les autres épreuves, le suc pancréatique était abondant, ne présentait pas de modification décelable par le seul examen clinique.

2° Le dosage de la lipase précise l'atteinte pancréatique : dans deux observations, la trypsine avait un taux inférieur à la normale. Il semble que, le plus souvent, il y ait une dissociation d'activité des ferments pancréatiques et que, pour cette raison, la titration de la trypsine dans le milieu duodénal soit sujette à caution.

3° Les synergies inter-glandulaires se retrouvent à l'état pathologique : le pancréas subit le contre-coup des lésions

du foie, des voies biliaires et de l'estomac... Nous allons, dans un chapitre d'ensemble, confronter les résultats que nous avons obtenus avec les données déjà établies.

A. La fonction dancréatique au cours des cholécystites. — Il n'est guère d'affection chronique du foie et des voies biliaires qui ne comporte un certain degré de pancréatite chronique : pancréas et foie réagissent constamment l'un sur l'autre, et ceci se conçoit aisément, étant donné leur communauté d'origine et de circulation ; les germes d'une cholécystite repris par le sang ou empruntant la voie canaliculaire, peuvent venir léser le pancréas : Klippel et Lefas (*Revue de Méd.*, janvier 1903), et, au Congrès de chirurgie de 1931, Brocq et Miginiac ont insisté sur ces faits : la sclérose pancréatique est le corollaire habituel d'une lésion vésiculaire et revêt au cours des cholécystites trois types anatomo-pathlogiques ; elle est périlobulaire, intralobulaire ou acineuse. Leurs vues ont été confirmées par les travaux des Américains ; ils ont fait systématiquement la nécropsie de sujets présentant des cholécystites : le pancréas était sclérosé. Lay Martin, Piersol et Bockus ont signalé des periviscérites du carrefour duodéno-pancréatique chez ces malades ; recherchant la valeur enzymatique du suc duodénal, ils ont pu trouver une diminution de l'activité diastasique de 50 % dans les cholécystites ; un argument thérapeutique s'y joint. Après cholécystostomie et surtout cholécystectomie, la concentration enzymatique redevient normale, à moins qu'il ne s'agisse de lésions définitives de l'organe... Cette constance de l'atteinte pancréatique est telle que Piersol et Bockus veulent faire de la chute de la lipase un test de diagnostic des affections de la vésicule. Imbus de cette idée, d'autres ont préconisé la décapsulation partielle du pancréas au cours des interventions pour cholécystites... Dans nos observations, l'activité de la lipase

était amoindrie dans une proportion oscillant entre 15 % et 60 %.

Notons qu'il s'agit d'une atteinte secondaire de la fonction pancréatique.

B. Dans les ictères. — C'est à Weill de Bruxelles que nous devons les premières observations de déficit pancréatique au cours des ictères infectieux bénins. Pour lui, la fonction exocrine est touchée en même temps que la fonction biliaire, et, dans certains cas, elle est seule diminuée. La pancréatite catarrhale aiguë pourrait précéder l'hépatite catarrhale aiguë, et les symptômes de début, réalisant le tableau de l'embarras gastrique fébrile, inappétence, langue saburrale. état nauséeux, trouble des évacuations fécales, dépendent de l'altération du pancréas et non de celle du foie. D'autres auteurs, Chiray en particulier, n'ont observé aucune altération véritable de la sécrétion externe ; les ferments, moins dilués dans la bile, seraient plus actifs, mais, avec Rachef et Deloch, on peut admettre que, très fréquemment, le pancréas réagit mal à la sécrétion provoquée ; un de nos malades présentait peu de troubles pancréatiques (obs. V) ; l'autre (obs. VIII), paraît répondre au schéma de Weill de Bruxelles ; au fur et à mesure que disparaissaient les signes cliniques, la titration des ferments pancréatiques révélait une ascension de leur taux. Pouvons-nous affirmer que, chez lui, la pancréatite l'emportait sur l'hépatite ? nous ne l'osons pas, car nous ne l'avons examiné que huit jours après le début de sa maladie. La recherche de la lipase eut été, sans doute, très fructueuse au moment où il constituait sa jaunisse.

La discussion de l'ictère chronique par rétention (obs. XII), a été envisagée plus haut ; nous renvoyons à ce sujet aux travaux de Damade, Rathery et Cambessèdes sur le diagnostic des ictères chroniques.

C. Dans les cirrhoses. — La sclérose pancréatique, avec les modifications sécrétoires qu'elle comporte, est la règle dans la sclérose du foie. Chabrol l'a prouvé expérimentalement chez le chien et le cobaye. L'étude de la lipase est la plus instructive. Weill a noté son déficit dans deux cirrhoses hypertrophiques; Garofeanu, dans une cirrhose pigmentaire; sur treize cas de cirrhose atrophique, Gozlan n'a pu définir qu'une seule fois une chute de la valeur tryptique, alors que celle de la lipase était constante. Nous l'avons relevée chez la malade de l'observation III ; particularité digne de remarque, elle coïncidait avec une anorexie pour les corps gras.

D Atteintes du pancréas au cours de certains états dyspeptiques chroniques et des ulcères de l'estomac. — « La dyspepsie sera chimique ou ne sera pas (G. Sèe) ». — C'est là une opinion trop étroite ; l'essentiel, c'est que le rapport suc gastrique, suc pancréatique soit conservé. Dès que l'un ou l'autre des facteurs fait défaut, les troubles dyspeptiques apparaissent. Schlagentweit et Stepp ont vérifié chez des chiens porteurs de fistules duodénales permanentes les interréactions entre les deux sucs ; si l'acidité gastrique baisse, la sécrétion du pancréas est altérée, le flux biliaire également, et nous nous trouvons en présence des dyspepsies duodénales étudiées par Meunier : ce sont des états digestifs mal catalogués ; on les étiquette gastrites, appendicites chroniques. On ne pense pas au pancréas, alors qu'il est souvent en cause. Nous n'avons pas eu la bonne fortune de tember sur un de ces malades, mais, chez nos gastriques, ulcéreux ou non, nous avons vérifié les relations interglandulaires. Ce sont les cas où nous avons remarqué un pouvoir tryptique faible.

E Relations entre les fonctions endocrine et exocrine du pancréas. *Les troubles de la sécrétion pancréatique*

externe au cours du diabète. — Sur ce terrain, nous serons très prudents. Il n'est point question ici de décrire le diabète pancréatique, mais de préciser quelques points de repère : tout d'abord, l'expérience de Mering et Minkowski — et surtout les travaux de Labbé-Rechad, — et la thèse de Bargy. Voici leurs conclusions :

— L'insuffisance pancréatique externe est fréquente chez les diabétiques.

— Elle ne se signe pas toujours par des manifestations cliniques ou coprologiques.

— Elle est plus fréquente dans le diabète avec dénutrition.

En résumé, nos malades appartiennent à toutes les catégories de la pathologie digestive. Chez la plupart d'entre eux, le seul examen clinique se montrait impuissant à dépister le trouble pancréatique. C'est par l'étude des données du tubage duodénal que l'on peut mettre quelque lumière dans le chapitre confus des dyspepsies pancréatiques ; le sujet nous a vivement intéressé et conduit auprès de malades captivants. Nous remercions nos maîtres des hôpitaux de nous avoir ouvert leurs services et facilité par là même notre travail.

CONCLUSIONS

1° Il est impossible par les seules données de la clinique d'établir un diagnostic de « dyspepsie pancréatique », si nous définissons sous ce terme les petites insuffisances fonctionnelles du pancréas.

2° Le syndrome coprologique n'apparaît au complet que dans les lésions graves de l'organe ; cependant, l'épreuve des noyaux de Schmidt mérite d'être retenue comme un test des altérations, même légères, de la fonction exocrine.

3° C'est le tubage duodénal, suivi de dosage des ferments après épreuve de sécrétion provoquée, qui dépiste de façon la plus certaine les troubles dyspeptiques.

4° Parmi les ferments, la lipase se révèle comme le témoin le plus sensible et le plus sûr de la valeur fonctionnelle du pancréas.

5° La déficience des enzymes paraît entraîner des modifications de l'appétit, et on peut considérer comme symptômes des « dyspepsies » pancréatiques : les perturbations de l'appétit et des selles, l'absence de digestion des noyaux (épreuve de Schmidt), la chute de la concentration et de l'activité fermentaire dans le liquide duodénal.

6° Ces troubles du pancréas s'observent au cours de nombreux états du tube digestif : cholécystites, ictères... Ils peuvent être primitifs (pancréatite primitive dans les ictères) ou le souvent secondaires (cirrhoses, cholécystites).

7° Les rapports des sécrétions interne et externe du pancréas sont mal définis : la lipase tombe à un taux inférieur à la normale au cours du diabète.

Vu :
Le Doyen,
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
Le Président de thèse,
CARLES

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 juillet 1934
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Aaron, Wodsworth et Schneider. — « The enzymic activity of the duodenal contents following the ingestion of pancreatic », *Arch. of internal Med.*, mars 1926.

Anrep. — « The influence of the vagus on pancreatin secretion », *The Journal of Physiology*, Londres 1916, p. 421.

Barbier et Mallet (Guy). — « Exploration gastro duodenale par le tube d'Einhorn », *Lyon Medical*, novembre 1925.

Bargy (R.). — *L'insuffisance pancréatique externe chez les diabétiques*, thèse Paris, 1924.

Bayliss et Starling. — *Journal of Physiologie*, 15 septembre 1902.

Bernard (Claude). — « De l'écoulement du suc pancréatique et de la bile », *C. R. Soc. Biologie*, 1849.

— *Lecons de physiologie expérimentale appliquées à la chirurgie* (1855).

Benrekassa. — *Les ferments pancréatiques au cours des cholesystites et des cirrhoses*, thèse, Marseille, mars 1931.

— *Soc. Biologie*, 1933.

Beuvet. — *Rapport des pancréatites et de la cholelethiase*, thèse, Lyon, 1909.

Bondi et Walk. — « Zur Beiteurlung der Pankreassaftz sekretion », *Wiener med. Wochens.*, 1913.

Bossler (Anthony). — « A quantitative test of the digestive pancreatic activity », *Archives of internal Medecine*, 15 février 1925.

Cade (A.). — « La dyspepsie pancréatique et son syndrome coprologique », *La Médecine*, Paris, 1919-20, t. I.

Carles (J.). — « Les entérites chroniques de guerre », *Presse Médicale*, février 1919.

— « Le tubage duodénal en thérapeutique », *Bull. général de Thérapeutique*, avril 1925.

Carles (J.), **Damade**, **Broquereau**. — « Alimentation duodénale », *Journal de Médecine de Bordeaux*, novembre 1922.

Carles (J.), **Damade** (R.). — « Le tubage duodénal », *Journal de Médecine de Bordeaux*, 10 mars 1929.

Carnot. — « L'examen fonctionnel du pancréas », *Journal Médical francais*, janvier 1921.

Carnot et Gaellinger. — « Le liquide duodénal dans le diagnostic des ictères chroniques », *Paris Médical*, mai 1923.

Carnot et Lebert. j « De quelques applications pratiques du tubage duodénal au diagnostic et au traitement », *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 avril 1924.

Carnot et Mauban. — « Recherche clinique du ferment tryptique dans le rue duodénal », *C. R. Soc. Biologie*, 13 avril 1918.

— « Mesure quantitative des ferments pancréatiques du liquide duodénal », *C. R. Soc. Biologie*, janvier 1921.

Castex. — « Sur l'intervention de la rate dans la fonction tryptique du pancréas », *Soc. Méd. des Hop. de Paris.*, février 1924.

Cathala et Senèque. — « Fistule pancréatique », Presse *Médicale*, 12 novembre 1930.

Chabrol. — *Les pancréatites chroniques dans les affections du foie*, thèse, Paris, 1910.

— « Les maladies du foie, du pancréas et de la rate », *Paris Médical*, mai 1924.

Chabrol, Benard, Lapeyre. — « Notions de physiologie pour qui veut pratiquer un tubage duodénal », *Journal Médical Francais*, décembre 1924.

Chiray, Berdet, Taschner. — « La lipase pancréatique du sérum sanguin », *Arch. des maladies de la nutrition*, novembre 1931.

Chiray, Jeandel (Mme), **Salmon** (A.). — « Exploration clinique du pancréas et l'injection intra-veineuse de secrétine purifiée », *Presse Médicale*, 19 juillet 1930.

Chiray, Lebon (J.). — « Les insuffisances pancréatiques. Dyspepsies pancréatiques. Syndromes diabétiques », ,1916.

Chiray, Lebon (J.), **Gozlan** (W.). — « Introduction à l'étude de l'insuffisance pancréatique externe par le dosage des enzymes dans le suc duodénal prélevé par tubage », *Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris*, 4 décembre 1925, 18 décembre 1925, 26 février 1926.

Chiray, Lebon (J.), **Milocheritch.** — « Méthode de Bondi », *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, juillet 1923.

Chiray, Marcotte, Cuny. — « Le syndrome humoral de la lithiase biliaire », *Presse Médicale*, 7 décembre 1932.

Mc Clure et Wittmore. — « Studies in pancreatic function », *Boston Medical*, 21 décembre 1922.

Mc Clure, Wettmore, Reynolds. — « Studies in pancreatic function. The enzymatic concentrations of duodenal contents in health and disease », *American Journal of Medical Sciences*, mai 1924.

Mc Clure. — « The clinical applications of the pathologic physiology of the external secretions of the liver and pancreas », *American Journal of Med. Sciences*, septembre 1928.

Collazo et Dobreff. — *Munschen medyzenische Wochenshrhyt*, 28 novembre 1924.

Contejean. — « Sur la digestion gastrique de la graisse », *Archives de physiologie normale et pathologique*, janvier 1894.

Damade. — « Méthode pour le dosage des ferments du liquide duodénal », *Soc. Biologie de Bordeaux*, 2 mai 1922.

— « Le tubage duodénal », *Gazette des Hopitaux*, août 1922.

— « Le tubage duodénal. Sa technique », *Journal de Méd. de Bordeaux*, 25 avril 1922.

— « Ses applications au diagnostic », *id.*, 10 mai 1922.

— « Ses applications au traitement », *id.*, 10 juin 1922.

— *Etudes sur le tubage duodénal. L'épreuve de Meltzer-Lyon, Alimentation duodénale*, Paris, Doin, in-8°, 1926.

Damade et de Grailly. — « Rôle du facteur mécanique dans la secrétion du suc duodénal », *Soc. de Biologie*, 9 janvier 1923.

— « Rôle de quelques excitants chimiques de la secrétion duodénale », *Journal de Méd. de Bordeaux*, 25 juin 1923.

De Grailly et Dervillée. — « Données physiopathologiques modernes sur les liquides duodénaux : applications cliniques et thérapeutiques », *Gazette hebd. des Sciences médicales de Bordeaux*, 6 septembre 1931.

Delezenne et Frouin. — « Observations sur la secrétion physiologique du pancréas », *C. R. Soc. Biologie*, juin 1902 et avril 1903.

Destrée. — « Influence de l'hyperglycémie sur la réaction externe du pancréas chez l'homme », *C. R. Soc. Biologie*, juin 1930.

— « La paralysie des vagues par l'atropine modifie-t-elle l'hypersécrétion pancréatique consécutive à l'injection intra-veineuse de dextrose », *id.*

Durand. — « Le tubage duodénal », *L'Hôpital*, juin 1924.

Durand et Binet. — « Le tubage duodénal : ses difficultés, ses causes

Durand. — « Le tubage duodénal », *L'Hôpital*, juin 1924.

Durand et Binet. — « Le tubage duodénal : ses difficultés, ses causes d'erreur », *Presse Médicale*, 22 septembre 1923.

Einhorn. — « A new method of terting the function of digestive apparatus », *Medical Record*, 10 février 1906.

— « Examen direct du contenu duodénal et de la bile dans le diagnostic de l'état de la vésicule biliaire et des affections pancréatiques », *Archives des maladies de l'appareil digestif*, septembre 1914.

Enriquez et Hallion. — « Acquisitions récentes sur la digestion intestinale », *Presse Médicale*, 13 décembre 1902.

— « Nouvelles recherches sur la secrétine », *Presse Médicale*, janvier 1903.

Faroy. — « Maladies du pancréas », *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée de Sergent.*

Garofeanu. — « Etude de l'activité diastasique du suc pancréatique dans quelques maladies du foie et des voies biliaires », *Arch. des mal. de l'app. digestif*, novembre 1931.

Gaultier (R.). — « Les dyspepsie duodénales étudiées comparativement à l'aide du chimisme duodénal et de l'analyse coprologique », *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, juillet 1918.

— *Technique de l'exploration du tube digestif*, Paris, Baillière, 1924.

Gayet (R.), **et Guillaumie.** — « Sur le trajet des fibres excito-secrétoires fournies au pancréas par les nerfs vagues », *Soc. Biologie*, mars 1930.

— « La secrétion provoquée par excitation directe du pancréas en certains points d'élection », *id.*f

— « Les réactions vaso-motrices du pancréas étudiées par la mesure du délit sanguin », *id.*

— « Les relations réciproques de la secrétions du suc pancréatique et du débit sanguin », avril 1930.

Glatz. — « Du chimisme duodénal : de sa valeur comparative avec les méthodes indirectes d'appréciation de la fonction pancréatique », *Arch. mal. de la nutrition et de l'app. digestif*, mars 1914.

Gozlan (W.). — *Dosage et variations de la trypsine dans le suc duodénal*, thèse, Paris, 1926.

Gutmann (R. A.). — « L'examen fonctionnel de la secrétion externe du pancréas », *Monde Médical*, juillet 1922.

Hedon (E.). — *Physiologie normale et pathologique du pancréas*, , 1901.

Henmeter. — « The history of the discovery of duodenal intubation », *Medical Record*, 26 février 1921.

Jeandel (Mlle A.). — *Exploration clinique du pancréas normal et pathologique par l'étude du suc duodénal recueilli par tubage après injection de secrétine purifiée*, thèse, Paris, 1930.

Jones (C. M.), **Castle** (W. B.), **Mulholland** (H. B.) **et Bailey** (C.). — « Activité pancréatique et hépatique dans le diabète sucré », *Archives of internal Medecine*, 15 mars 1925.

Katsch. — « Pour le diagnostic duodéno-pancréatique », *Klinische Wochenshupt*, 1923.

Krunberg et Komarow. — « Ueber die Einwirking der Methylguanidin auf die Absonderung der Pankrearsaftes und der Galle », *Biochemische Zeitschrift*, 14 septembre 1926.

La Barre (J.). — « La glycorégulation au cours des troubles de la fonction pancréatique exocrine », *Bruxelles Medical*, 20 juillet 1932.2

Labbé (H.) **et Larue** (P.). — « Recherches sur la digestion des grais-

ses », *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, février 1912.

Labbé (M.), **Nepveux**, **Adlersberg**. — « Exploration fonctionnelle du pancréas par examen du suc pancréatique obtenu par la sonde duodénale après injection d'éther », *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, novembre 1925.

Labbé (M.), **Nepvreux**. — « Diagnostic de l'insuffisance pancréatique », *Presse Médicale*, 6 mai 1931.

Labbé (M.), **Rechad**. — « Les troubles de la secrétion externe du pancréas dans le diabète sucré », *Archives des maladies de la nutrition*, octobre 1926.

Landau (A.), **Cygielstregsch** (J.) **et Feggin** (M.). — « Achylie gastro-pancréatique », *Arch. des maladies de l'app. digestif et de la nutrition*, avril 1926.

Lebon et Loubeyre. — « Ictère catarrhal. Pancréatite et diabète », *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, juin 1932.

Lernierre, **Brulé**, **Weil**, **Laudat**. — « Les troubles de l'absorption des graisses dans les rétentions biliaires et les affections pancréatiques », *Presse Médicale*, août 1919.

Leuret et Lassaigne. — *Recherches physiologiques et chimiques pour servir à l'histoire de la digestion* (1825).

Loeper et Soulié. — « Participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal », *Soc. Méd. des Hop. de Paris*, mars 1932.

Libert. — « Le tubage duodénal et ses applications cliniques », *Revue de Médecine*, 1924.

Maire (R.). — *Etudes sur le tubage duodénal*, thèse, Alger, 1927.

Martin (L.). — « Biliary pancreatic and duodenal function estimation of pancreatic enzymes and value of such determination from a clinical standpoint », *Archives of internal Medecine*, 1927.

Mauban. — « Caractères biologiques et chimiques du liquide duodénal dans les ictères », *C. R. Soc. Biologie*, mai 1920.

Makto. — « Ein Beitrag zur quantitativen Beurteilung der Pankreas funktion », *Arch. fur Verdanungsthrankheim*, novembre 1923.

Meunier (L.). — « De la dyspepsie duodénale », *Presse Médicale*, 7 novembre 1923.

— « Le suc gastro-duodénal », *Presse Médicale*, 9 janvier 1932.

Milochevitch. — *L'épreuve de Meltzen-Lyen*, thèse, Paris, 1925.

Miginiac et Brocq. — « Les pancréatites chroniques », XXXIV[e] congrès de l'Association française de Chirurgie.

Niemand et Cheney. — *Une relation possible de l'insuffisance pancréatique avec l'anémie pernicieuse de Addison-Biermer.*

Oddo (C.), **de Luna** (Ch.) **et Oddo** (J.). — « Sympathèses inter-digestives », *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, mars 1926.

Oeschler. — « Ueber den Einfluss der psychischen Erregung auf die sekretion der Galle und der Pankreas », *Int. Beitrage Zur Path. u Therapie der Ernahrungsstorungen*, 3 novembre 1913.

Parmentier et Chabrol. — *Les grands syndromes pancréatiques* (in Widal et Teissier).

Parturier. — « Le tubage duodénal. Ses renseignements adaptés à la clinique », *Monde Médical*, 1925.

Patel (M.). — « Pancréatite chronique avec ictère », *Le Concours médical*, 6 août 1931.

Pawlow. — (Cité par Hedon : voir plus haut).

Pavel, Florian, Radvan. — « La participation du pancréas au syndrome de l'ictère catarrhal », *Société médicale des Hopitaux de Paris*, décembre 1932.

Piersol. — « Pancreatic enzymes in cholelithiasis », *Archives of internal Medecine*, 15 février 1925.

Popielski. — *Archives de physiologie*, 1901 et 1907.

Rachel. — *Le role du pancréas dans les ictères catarrhaux*, thèse, Paris, 1932.

Rathery et Cambessedes. — « Le tubage duodénal dans le diagnostic des ictères chroniques », *Soc. Méd. des Kop. de Paris*, juin 1921.

Rescanières. — *Etudes des liquides duodénaux prélevés par tubage*, thèse de Toulouse de 1932-1933.

Roger. — « Quelques considérations sur le rîle de la bile », *Presse Médicale*, 1913.

Roger et Binet. — « Le pouvoir lipasique des sucs pancréatique et intestinal », *C. R. Soc. Biologie*, octobre 1921.

Romeo (G.). — « La secrezione pancreatico esterno nelle cirrosi epatiche », *Gaz. intern. Med. clin.*, 15 août 1930.

Sante, Pisani. — « Exploration directe des fonctions du duodénum dans ses rapports avec la clinique », *Arch. des maladies de la nutr. et de l'app. digestif*, juillet 1915.

Schlagintweit et Stepp. — « Experimentelle untersuchugen uber den mekanismus der Pankreassekretion bei storungen der Magensaftsekretion », *Deutsch. Arch. fur Klinische Med.*, août 1913.

Schmidt, Foecesgalwung. — *Deusich Arch. fur Klinische Med.*, 1827.

Seizabura Okada, Eiichi Sakurai, Tsunamoto Imazu, Kwanichi Kuramochi. — « Pancreatic function », *Archives of internal Med.*, 1928, p. 270.

Seizabura Okada, Tsunamoto Imazu, Kuramochi, Katsuo Horiuchi, Toshio Tzukahara. — « The pancreatic activity in diabetes melletus », *Arch. of internal Med.*, 1928, p. 560.

Seizaburo Okada, Kwanichi Kuramochi, Toshio Tzukahara, Tatsuo

Ooinone. — « The secretory mechanism of digestive judces », *Archives of inter. Med.*, 1930, p. 783.

Skarynska (Marie). — « Sur la secrétine comme agent de la secrétion du pancréas », *Soc. Biologie*, avril 1924.

Sture (A.), **Sirve**. — « La fonction exocrine du pancréas et les conséquences de sa suppression », *Deustch Arch. fur Klinische Medez.*, 25 juillet 1932.

Tamalet. — « Conception actuelle de la physiologie et de la pathologie du pancréas », *Archives de médecine militaire*, 1926.

Tannavo. — « Syndrome de pancréatite chronique au cours des ulcères peptiques », *Presse Médicale*, 8 octobre 1932.

Tarello. — *Considérations sur le chlorhydrate de choline*, thèse, Bordeaux 1931.

Terroine. — *C. R. Soc. de Biologie de* 1910.

Terroine et Morel. — « Recherches sur la lipase pancréatique », *Journal de physiol. et de path. gén.*, 1912.

Van Noorden. — *Dei Zuckerkrankheit* (1915).

Vasilesen Mercea. — *Contributioni in studial suceului duodenal*, thèse, Bucarest, 1923.

Villaret et Bezancon. — « Etude clinique et physiologique d'une fistule pancréatique », *Archives des maladies de la nutr. et de l'app. digestif*, octobre 1925.

Volhardt. — « Ueber die untergshung der pankreastes bein menschen und eine methode der quantitativen trypscubertimung », *Munchen Medez. Wochenshujit*, 1907, p. 403.

Walter et Dehne. — « Jaundice caused by pancreatic lesions », *Surgery, Gynecology and Obstchic*, mai 1932.

Wertheimer et Lepage. — « Sur les fonctions reflexes des ganglions du sympathique dans l'innervation secrétoire du pancréas », *Journal de physiol. et de path. gén.*, 1901.

Weill (O.). — « Etude clinique de la fonction pancréatique par le tubage duodénal », *Bruxelles Médical*, 1924, p. 1453.

— « De la pancréatite catarrhale », *Bruxelles Médical*, 1926, p. 1296.

Bordeaux. — Imprimerie J. Bière, 18-20-22, rue du Peugue. 1934.